

Aus dem Medizinischen Zentrum für
Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Baum

**Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung:
eine systematische Übersichtsarbeit**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Rebekka Stadje aus Osnabrück

Frankfurt am Main, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 11.02.2015.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: H. Prof. Dr. Schäfer

Referent: H. Prof. Dr. Donner-Banzhoff

Korreferent: H. Prof. Dr. Koehler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Müdigkeit	1
1.2	Symptomevaluierende Studien	1
1.3	Systematische Übersichtsarbeiten	3
2	Material und Methode	5
2.1	Datenquellen	5
2.2	Suchstrategie	5
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	7
2.4	Studienselektion	8
2.5	Datenextraktion	9
2.6	Studienqualitätsbewertung	9
2.7	Statistische Auswertung	12
3	Ergebnisse	14
3.1	Trefferzahlen	14
3.2	Beschreibung der Studien	15
3.3	Prävalenz von Müdigkeit	26
3.3.1	<i>Müdigkeit als Hauptberatungsanlass</i>	26
3.3.2	<i>Müdigkeit als ein Beratungsanlass</i>	29
3.3.3	<i>Müdigkeit bei systematischer Befragung</i>	31
3.3.4	<i>Müdigkeit mit einer Mindestdauer von 6 Monaten</i>	34
3.3.5	<i>Müdigkeit mit einer Mindestdauer von 1-3 Monaten</i>	36
3.3.6	<i>Müdigkeit ohne vorausgesetzte Mindestdauer</i>	38
3.3.7	<i>Prävalenzraten von Müdigkeit in Studien mit anderen Bezugsgrößen</i>	40
3.3.8	<i>Abschließende Betrachtung</i>	42
3.4	Ätiologie	42
3.4.1	<i>Anämie</i>	43
3.4.2	<i>Malignom</i>	47
3.4.3	<i>Gravierende somatische Ursachen</i>	51
3.4.4	<i>Depression</i>	58
3.4.5	<i>Chronisches Müdigkeitssyndrom</i>	67
3.4.6	<i>Weitere Studien zur Ätiologie</i>	72
3.5	Prognose	75
3.5.1	<i>Abschließende Betrachtung</i>	82
4	Diskussion	83

4.1	Diskussion der Methode	83
4.1.1	<i>Reviewfragen und Selektionskriterien</i>	83
4.1.2	<i>Systematische Literaturrecherche und Studienselektion</i>	84
4.1.3	<i>Studienqualitätsbeurteilung</i>	85
4.1.4	<i>Quantitative Synthese</i>	85
4.2	Diskussion der Ergebnisse	86
4.2.1	<i>Prävalenz von Müdigkeit</i>	86
4.2.1.1	Müdigkeit als Hauptberatungsanlass	86
4.2.1.2	Müdigkeit als ein Beratungsanlass	88
4.2.1.3	Müdigkeit bei systematischer Befragung	90
4.2.1.4	Prävalenz von Müdigkeit: Schlussfolgerung und Ausblick	93
4.2.2	<i>Ätiologie von Müdigkeit</i>	94
4.2.2.1	Anämie	94
4.2.2.2	Malignom	95
4.2.2.3	Gravierende somatische Erkrankungen	98
4.2.2.4	Depression	101
4.2.2.5	Chronisches Müdigkeitssyndrom	105
4.2.2.6	Schlafbezogene Atemstörungen und Schlafstörungen	106
4.2.2.7	Ätiologie von Müdigkeit: Schlussfolgerung und Ausblick	108
4.2.3	<i>Prognose</i>	109
4.2.4	<i>Ausblick</i>	112
5	Zusammenfassung	113
5.1	Einleitung	113
5.2	Methoden	113
5.3	Hauptergebnisse	113
5.4	Diskussion und Schlussfolgerungen	114
6	Summary	116
6.1	Introduction	116
6.2	Methods	116
6.3	Main Results	116
6.4	Discussion and Conclusions	117
7	Literaturverzeichnis	118
7.1	Eingeschlossene Primärstudien	118
7.2	Sekundärliteratur	123
8	Anhang	128
8.1	Anlage 1	128

8.2	Anlage 2	132
8.3	Anlage 3	135
8.4	Anlage 4	136
8.5	Anlage 5	137
8.6	Anlage 6	138
8.7	Anlage 7	140
9	Tabellarischer Lebenslauf	141
10	Verzeichnis der akademischen Lehrer	142
11	Danksagung	143
12	Ehrenwörtliche Erklärung	144

1 Einleitung

1.1 Müdigkeit

Müdigkeit ist ein vielschichtiges, subjektives Befinden, das einerseits physiologisch und harmlos sein kann, andererseits aber auch pathologischen Wert haben kann. Sie manifestiert sich als Erschöpfung, Energiemangel oder Leistungsschwäche bis hin zur Einschlafneigung tagsüber. Unter Umständen tritt sie im Rahmen von psychischen oder somatischen Erkrankungen auf. Müdigkeit ist weit verbreitet und in der Primärversorgung ein sehr häufig geklagtes Symptom. Es gibt eine große Variation von Ausprägungsgraden. Die Spannbreite reicht von dem harmlosen Bild vorübergehender leichter Müdigkeitsgefühle, z.B. bei beruflicher oder sozialer Überbelastung, bis hin zum chronischen Erschöpfungssyndrom. Bei CFS-Patienten (Chronisches Fatigue-Syndrom) tritt die Müdigkeit als ein lang anhaltender, oft sehr belastender und den Alltag deutlich beeinträchtigender Zustand auf. Für den Allgemeinmediziner ist es wichtig, abschätzen zu können, wie wahrscheinlich es ist, dass eine behandlungsbedürftige Erkrankung mit abwendbar gefährlichem Verlauf bei einem Patienten mit der Beschwerde „Müdigkeit“ vorliegt. Entsprechend kann er entscheiden, in welchem Umfang durch eine zielgerichtete Anamnese die möglichen Ursachen im individuellen Fall bereits ausreichend eingegrenzt werden können bzw. inwieweit eine aufwendigere laborchemische und apparative Diagnostik notwendig ist.

1.2 Symptomevaluierende Studien

Gerade Allgemeinmediziner werden oft mit unspezifischen körperlichen Beschwerden wie Kopfschmerz, Bauchschmerz und Müdigkeit konfrontiert. Sie sind in der Regel der erste professionelle Ansprechpartner für die Patienten. Eine besonders wichtige Aufgabe für sie ist die Einschätzung, ob eine ernsthafte Erkrankung hinter den Beschwerden steckt, welche Untersuchungen indiziert sind, ob der Patient an einen anderen Facharzt überwiesen werden sollte oder aber ob es sich bei dem beklagten Symptom um eine harmlose, vorübergehende Befindlichkeit handelt und die Behandlung mit einigen Empfehlungen für den Patienten abgeschlossen werden kann. Diese Entscheidung hat eine besondere Tragweite, weil der Patient nicht wie im Krankenhaus eine gewisse Zeit lang beobachtet werden kann.

In einem Artikel über Unsicherheiten und kognitive Prozesse in ärztlichen Entscheidungen in der Primärversorgung (Donner-Banzhoff 2008) wird die Metapher eines flacher werdenden Grats, auf dem sich der Arzt während der Behandlungsepisode befindet, beschrieben. Gerade

zu Beginn des Behandlungspfads sei der Grat steil, das heißt, der Allgemeinmediziner müsse innerhalb kurzer Zeit eine Entscheidung über das meist zunächst diagnostische und gegebenenfalls bereits therapeutische Vorgehen treffen. Der Hausarzt müsse eine rasche Analyse der Krankheitssymptome vornehmen und diese auf der Seite der gutartigen oder der bösartigen Erkrankungen einordnen. Im späteren Verlauf, wenn eine akut behandlungsbedürftige Erkrankung oder sogar ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild ausgeschlossen wurden, habe der Hausarzt mehr Handlungsspielraum und könne unter Umständen abwartende Strategien („watchful waiting“) einsetzen.

Auch für sekundäre und tertiäre Versorgungssettings sind symptomevaluierende Studien sinnvoll, da eine vom Patienten subjektiv wahrgenommene Beschwerde in der Regel den Ausgangspunkt für die weiteren vom Arzt durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen darstellt. Der Arzt muss, nachdem die Symptome vom Patienten geschildert wurden, über sein weiteres Vorgehen entscheiden. Eine evidenzbasierte und wissenschaftlich fundierte Betrachtung der Bewertung einzelner Symptome ist folglich notwendig (Kunz, Ollenschläger et al. 2007).

Symptomevaluierende Studien bilden den Ausgangspunkt zur Berechnung von Prätestwahrscheinlichkeiten; das Präsentiersymptom umschreibt einen Problemraum, und jede folgende anamnestische Frage und Untersuchung kann als diagnostischer Test verstanden werden. Sicherlich muss der Arzt individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Entscheidungen treffen, jedoch sollte er einen grundsätzlichen Handlungspfad im Kopf haben. Wichtige Grundpfeiler für das Handlungskonzept des Arztes sind Kenntnisse über die Prävalenz des Symptoms, über die Häufigkeit einzelner Ätiologien sowie über die Prognose.

Symptomevaluierende Studien sind ein sinnvoller Ansatz, um Antworten auf die beschriebenen Fragestellungen zu erhalten. Sie können eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für das Handeln des Arztes darstellen. Es gibt eine große Anzahl von Studien, die das Symptom „Müdigkeit“ untersuchen. Zu prüfen ist jedoch, ob ein systematisches Studienprotokoll vorgegeben ist, da anderenfalls die externe Validität der Ergebnisse stark eingeschränkt ist. Für randomisiert kontrollierte Studien existieren allgemein akzeptierte Gütekriterien. Für symptomevaluierende Studien ist die Erarbeitung von Gütekriterien seltener versucht worden (Richardson, Wilson et al. 1999), (Donner-Banzhoff, Kunz et al. 2001). Ein Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, welche Parameter für die Qualität symptomevaluierender Studien entscheidend sind. Das Definieren von Gütekriterien ist von großer Bedeutung, um die Ergebnisse verschiedener Studien vergleichbar zu machen und somit eine quantitative statistische Analyse zu ermöglichen.

1.3 Systematische Übersichtsarbeiten

Heutzutage gibt es eine enorme Fülle publizierter wissenschaftlicher Studien, sodass es für den einzelnen Arzt kaum noch möglich ist, sein Wissen auf dem neusten Stand zu halten, ohne sich an Zusammenfassungen und Übersichtsarbeiten zu orientieren. Übersichtsarbeiten liefern eine Zusammenschau sämtlicher relevanter Forschungsergebnisse zu einem bestimmten Thema (Haynes, Sackett et al. 2005).

In den letzten Jahren wurden narrative Übersichtsarbeiten immer mehr von systematischen Übersichtsarbeiten abgelöst. Diese zeichnen sich durch vorab definierte, strukturierte und transparente Methoden aus (Linde 2002). Das Vorgehen entspricht dem der Durchführung einer Primärstudie; die Einzelstudien stellen die „Studienteilnehmer“ dar. Der Reviewprozess sollte folgende fünf Arbeitsschritte umfassen (Kunz, Khan et al. 2009):

Schritt 1

Die Forschungsfragen formulieren.

Schritt 2

Die relevante Literatur identifizieren.

Schritt 3

Die Qualität der Literatur bewerten.

Schritt 4

Die Evidenz zusammenfassen.

Schritt 5

Die Ergebnisse interpretieren.

Systematische Übersichtsarbeiten sind in den letzten Jahren in rasch steigender Zahl veröffentlicht worden, insbesondere initiiert durch die Cochrane Collaboration, die auch einheitliche methodische Standards entwickelt hat. Ihr Ziel ist die Erarbeitung, Bekanntmachung und Aktualisierung systematischer Übersichtsarbeiten zu diversen medizinischen Fragestellungen: „The Cochrane Collaboration is an international network of more than 31,000 dedicated people from over 120 countries. We work together to help healthcare practitioners, policy-makers, patients, their advocates and carers, make well-informed decisions about health care, by preparing, updating, and promoting the accessibility of Cochrane Reviews – over 5,000 so far, published online in the Cochrane Database of Systematic Reviews, part of The Cochrane Li-

brary.” (The Cochrane Collaboration 2014). Es handelt sich überwiegend um Übersichten zu Therapiestudien und in einigen Fällen zu diagnostischen Studien. Zu symptomevaluierenden Studien liegen noch keine systematischen Übersichtsarbeiten vor. Die in einer systematischen Übersichtsarbeit aufgearbeiteten Ergebnisse der Einzelstudien können möglicherweise durch eine statistische Metaanalyse synthetisiert werden.

Müdigkeit als Symptom im allgemeinmedizinischen Setting wurde in vielen Studien weltweit untersucht. Eine systematische Übersichtsarbeit zu diesen Veröffentlichungen ist bislang jedoch noch nicht publiziert worden.

Ziel dieser Dissertation ist es festzustellen, wie häufig Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung auftritt, welche Ursachen ihr zu Grunde liegen und welche Prognose Müdigkeit hat. In meiner systematischen Übersichtsarbeit werden sämtliche in der medizinischen Fachliteratur erschienenen relevanten Studien ausgewertet und statistisch zusammengefasst, die Ergebnisgrößen zu mindestens einer der drei Fragestellungen ermitteln.

2 Material und Methode

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Projektes zur Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten zu symptomevaluierenden Studien in der Primärversorgung. Symptome, die von anderen Mitarbeitern behandelt werden, sind unter anderem Kopfschmerz, Bauchschmerz und Brustschmerz.

2.1 Datenquellen

Nach Festlegung einer detaillierten Suchsyntax wurden relevante Studien aus den elektronischen Datenbanken Pubmed und Embase sowie aus den Kongressregistern des European General Practice Research Network und der North American Primary Care Research Group herausgefiltert. Außerdem wurden die Literaturverzeichnisse der einzelnen Studien durchgesehen, um weitere einschlägige Publikationen zu identifizieren (Schneeballsuche).

2.2 Suchstrategie

Meine Suchstrategie setzte sich aus einer UND-Verknüpfung eines Begriffs, der das Symptom bezeichnet (Vorkommen im Titel, im Abstract oder als MESH-Term) und eines Schlagworts, das der Beschränkung auf die Primärversorgung dient (Begriff für die Allgemeinmedizin im Titel oder Abstract, Publikation in einer allgemeinmedizinischen Fachzeitschrift, Begriff aus der Allgemeinmedizin in der E-Mail-Adresse, Zuordnung des Autors zu einem Institut der Allgemeinmedizin oder eine Bezeichnung für Allgemeinmedizin als Schlagwort) zusammen. Die Ausschlussbegriffe („Limits“) dienten der Eingrenzung auf Primärstudien.

Tab. 1: Suchsyntax der systematischen Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken Pubmed und Embase

Symptom in allen Schreibweisen im Titel und/ oder Abstract	Fatigue [TIAB] Tired [TIAB] Tiredness [TIAB] Exhaustion [TIAB] Exhausted [TIAB] Weary [TIAB] Weariness [TIAB] Lethargy [TIAB] Lethargic [TIAB] Sleepy [TIAB] Sleepiness [TIAB]
OR	

Symptom [Schlagwort]	"Fatigue" [Mesh] "Fatigue Syndrome, chronic" [Mesh] "Muscle Fatigue" [Mesh]	
AND		
Begriff Allgemeinmedizin (verschiedene Schreibweisen) in Titel und/oder Abstract	"general practitioner" [TIAB] "general practitioners" [TIAB] "general practice" [TIAB] "family practice" [TIAB] "family practitioners" [TIAB] "family practitioner" [TIAB] "family medicine" [TIAB] "family physician" [TIAB] "family physicians" [TIAB] "family doctor" [TIAB] "family doctors" [TIAB] "primary care" [TIAB]	OR
OR		
Für unser Fachgebiet relevante Zeitschriften	"BMC Fam Pract" [TA] "Fam Pract" [TA] "J Fam Pract" [TA] "Fam Pract Res J" [TA] "J Am Board Fam Pract" [TA] "Br J Gen Pract" [TA] "J R Coll Gen Pract" [TA] "J Coll Gen Pract" [TA] "J Coll Gen Pract Res Newsl" [TA] "Can Fam Physician" [TA] "Ann Fam Med" [TA] "Aust Fam Physician" [TA] "Scand J Prim Health Care" [TA] "Eur J Gen Pract" [TA] "Archives of Family Medicine" [Journal] "J Gen Intern Med" [TA] "Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria" [Journal]	OR
OR		
Begriff Allgemeinmedizin (verschiedene Schreibweisen) in Mail-Adresse oder Institutsname des Autors	"general practice" [AD] "family practice*" [AD] "family medicine" [AD] "primary care" [AD] community [AD]	OR
OR		
Allgemeinmedizin [Schlagwort]	"Family Practice" [Mesh] "Physicians, Family" [Mesh] "Primary Health Care" [Mesh]	OR

Limits: NOT: Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Addresses, Bibliography, Biography, Case Reports, Comment, Dictionary, Directory, Festschrift, Government Publica-

tions, Guideline, Historical Article, In Vitro, Interactive Tutorial, Interview, Legal Cases, Legislation, Patient Education Handout, Portraits, Webcast.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Wir haben a priori Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbeurteilung definiert. Es sollten nur Studien berücksichtigt werden, die Ergebnisgrößen zu mindestens einer der drei Forschungsfragen ermitteln, also zur Häufigkeit des Symptoms, zu zugrunde liegenden Ursachen oder zur Prognose des Symptoms Müdigkeit in der Primärversorgung. Für diese Fragestellungen sind symptomevaluierende Studien am besten geeignet, aber wir haben auch sämtliche anderen Studientypen wie Kohorten- oder Querschnittsstudien eingeschlossen. Die Studien mussten in der Primärversorgung durchgeführt worden sein. Es wurden auch Studien eingeschlossen, bei denen die in einer Hausarztpraxis registrierten Patienten rekrutiert wurden. Studien, deren Studienpopulation sich aus der Allgemeinbevölkerung zusammensetzte (z.B. Bevölkerungs-Survey) oder denen ein Notfall- oder Krankenhaussetting zu Grunde lag, wurden ausgeschlossen. Außerdem sollten keine Studien in die Übersichtsarbeit einfließen, die nur Patienten mit einer bestimmten Erkrankung, beispielsweise onkologische Patienten, evaluiert haben. Studien, die ausschließlich Patienten aufgenommen haben, deren Müdigkeit medizinisch noch unerklärt ist, haben wir in unserer systematischen Übersichtsarbeit berücksichtigt. Die Beschwerde „Müdigkeit“ konnte primärer oder sekundärer Beratungsanlass der Patienten gewesen sein, sie konnte aber auch systematisch von den Studienleitern erfragt worden sein.

Sowohl prospektive als auch retrospektive Studien waren für uns relevant. Auch Arbeiten minderer Studienqualität wurden eingeschlossen (mit entsprechender kritischer Würdigung), damit ein möglichst umfassendes Gesamtbild entsteht. Ausgeschlossen wurden qualitative Designs sowie Zusammenfassungen mehrerer Studien. Bei der Suche wurden keine Publikationen aufgrund einer Fremdsprache ausgeschlossen. Im Falle des Symptoms Müdigkeit erhielten wir Studien in Englisch, Französisch und Niederländisch, die sämtlich ausgewertet wurden.

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl

	Ein- und Ausschlusskriterien
Patienten	<p>Ein: Symptom Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass oder systematisch erfragt Setting: Primärversorgung oder Registerdaten aus der Primärversorgung nicht selektiert oder Selektion durch Alter oder Selektion von Patienten mit Müdigkeit unklarer Ursache</p> <p>Aus: Setting: Notfallversorgung im Krankenhaus, Rettungsdienst, Sekundärversorgung (Facharzt), Tertiärversorgung (Krankenhaus, Reha), Allgemeinbevölkerung selektiert (Patienten sind <i>vor</i> Rekrutierung durch Arzt etc. aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer oder mehrerer Symptomursachen selektiert worden; Studien, bei denen nur Patienten mit Müdigkeit unklarer Ursache rekrutiert wurden, wurden eingeschlossen)</p>
Ergebnismaße	<p>Ein: Studie nennt Ergebnisgrößen zu Fragestellung 1: Maßzahl zur Prävalenz/Inzidenz von Müdigkeit ODER Fragestellung 2: Diagnosen/Ätiologie, keine Einschränkung hinsichtlich Kategorisierung oder Definition der Diagnosen ODER Fragestellung 3: Prognose von Patienten mit dem Symptom Müdigkeit hinsichtlich patientenrelevanter und symptomspezifischer Outcomes (Lebensqualität, funktioneller Status, Morbidität, Mortalität, Symptomverlauf)</p>
Design/ Studienqualität	<p>Ein: Design: alle wie Querschnittsstudien/ Kohortenstudien/RCT Keine Einschränkung hinsichtlich Studienqualität Keine Einschränkung hinsichtlich Datenerfassung (pro- oder retrospektiv, Registerdaten etc.) Keine Einschränkung hinsichtlich Art der Outcomemessung</p> <p>Aus: Qualitative Designs Zusammenfassungen mehrerer Studien</p>

2.4 Studienselektion

Zwei Mitarbeiter haben als unabhängige Beurteiler anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in einem ersten Schritt Titel und Abstract der durch die Suchstrategie identifizierten Publikationen geprüft; die potentiell einschlägigen Studien, also solche, die dem Anschein nach alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden ausgewählt. Wenn die beiden Beurteiler

in ihrem Urteil nicht übereinstimmten, wurde die betroffene Studie besprochen und, wenn keine Einigung erzielt werden konnte, eine dritte Person (Mitarbeiter) hinzugezogen.

Im zweiten Schritt wurden die Volltexte der anhand von Titel und Abstract selektierten Studien wieder separat und parallel von den zwei Beurteilern begutachtet. Die Beurteiler dokumentierten zunächst, ob die Einschlusskriterien „Originalarbeit“, „Primärversorgung“, „Studienpopulation nicht selektiert“ und „Outcomeparameter vorhanden“ erfüllt waren. Wenn eines dieser Kriterien nicht erfüllt war oder die Studie in anderen Punkten nicht unseren Ein- und Ausschlusskriterien entsprach, wurde die Studie ausgeschlossen. Auch hier wurde bei Nichtübereinstimmungen ein Konsensus im Gespräch gesucht oder ein dritter Beurteiler zu Rate gezogen.

Die Anzahl der Studien, die bei den jeweiligen Selektionsschritten ermittelt wurden, wird im Ergebnisteil in Form eines Flow-Charts dargestellt.

2.5 Datenextraktion

Die als einschlägig bewerteten Volltexte wurden studiert und die relevanten Daten extrahiert und in entsprechende Access-Formulare eingetragen. Es wurden zunächst Kernangaben wie Autor, Erscheinungsjahr, Region usw. eingetragen. Im Anschluss daran wurden Studienmerkmale wie Art des Studiendesigns, Rekrutierungsmethode, Fallzahl und Art der Symptomerhebung (z.B. systematisch erfragt versus spontan berichtet, Haupt- oder Nebenberatungsanlass) dokumentiert. Zuletzt folgten die Ergebnisgrößen zu unseren drei Fragestellungen. Bei der Prävalenz wurde der Anteil der Patienten mit der Beschwerde Müdigkeit angegeben. Bei der Fragestellung der Ätiologie wurden Anteilswerte zu den am häufigsten untersuchten somatischen Ursachen (Anämie, Malignome), psychischen Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen) sowie dem Chronischen Müdigkeitssyndrom aufgeführt. In einer gesonderten Kategorie haben wir die Häufigkeit „gravierender somatischer Erkrankungen“ zusammengefasst. Hierunter verstehen wir ernste, behandlungsbedürftige Erkrankungen. Die Prognose wurde anhand von Ereignisraten und signifikanten Prognosefaktoren beschrieben.

2.6 Studienqualitätsbewertung

Die Qualitätsbewertung erfolgte anhand von (je nach Anzahl der untersuchten Fragestellungen 7 bis 14) a priori definierten Qualitätsparametern. Diese wurden von unserer Arbeitsgruppe auf der Basis methodischer Arbeiten zu symptomevaluierenden Studien und eigener

Erfahrungen mit symptomevaluierenden Studien erarbeitet (Donner-Banzhoff, Kunz et al. 2001), (Kunz, Khan et al. 2009):

Patientenaufnahme und Datenerhebung

1. Wurden die Patienten prospektiv rekrutiert?
2. Wurden alle Patienten mit dem Symptom eingeschlossen (konsequente, lückenlose Rekrutierung)?
3. War das Symptom primärer oder sekundärer Beratungsanlass?
4. Sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien nachvollziehbar formuliert?
5. War die Studie multizentrisch angelegt?
6. Ist die Darstellung von Verweigerern/ Studienabbrechern inklusive Gründe transparent?

Fragestellung: Häufigkeit des Symptoms

7. Ist die Bezugsgröße (Nenner) klar definiert?

Fragestellung: Ätiologie des Symptoms

8. Wurden die ätiologischen Kategorien (Ursachen) nachvollziehbar beschrieben?
9. War der jeweilige Referenzstandard angemessen (der beste verfügbare)?
10. Wurden alle Patienten dem jeweiligen Referenzstandard unterzogen?
11. Waren die jeweiligen diagnostischen Maßnahmen bei allen Patienten dieselben?

Fragestellung: Prognose des Symptoms

12. Wurden die prognostischen Ergebnisgrößen und ihre Merkmalsausprägungen nachvollziehbar definiert?
13. War die Operationalisierung der prognostischen Ergebnisgrößen angemessen?
14. Gab es eine geeignete Vergleichsgruppe?

Die ersten sechs Qualitätsmerkmale wurden für alle einschlägigen Studien mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ beurteilt. Es wurde zunächst geprüft, ob das Studiendesign prospektiv war. Eine konsekutive Rekrutierung wurde attestiert, wenn in einem bestimmten Zeitintervall alle verfügbaren Patienten aufgefordert wurden, an der Studie teilzunehmen. Dann wurde überprüft, ob Müdigkeit in der Studie Beratungsanlass gewesen ist oder ob die Müdigkeit anhand einer systematischen Befragung festgestellt wurde und ob es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien gab. Eine Studie wurde als multizentrisch angesehen, wenn mehr als eine Arztpraxis oder Health-Care-Center in mehr als einer Stadt an der Patientenrekrutierung teilnahmen. Die Darstellung zum Problem der Studienabbrecher wurde transparent genannt, wenn die Zahl der

Verweigerer und Drop-Outs inklusive der Gründe genannt wurde. Die Kategorie wurde als „unklar“ beurteilt, wenn die Prozentzahlen der Verweigerer und Drop-Outs genannt wurden, jedoch Angaben zu Gründen der Nichtteilnahme bzw. des Studienabbruchs fehlten. Die Studien wurden als nicht transparent bewertet, wenn keinerlei Angaben zu der Zahl der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, aber nicht an der Studie teilnahmen, gemacht wurden.

Die Frage, ob die Bezugsgröße klar definiert wurde, ist nur relevant, wenn in der Studie eine Kenngröße zur Häufigkeit von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung ermittelt wurde. Bezugsgröße konnte beispielsweise die Zahl der Patientenkontakte in einem bestimmten Zeitintervall sein oder die Zahl der eingeschriebenen Patienten in der jeweiligen Praxis (in Gesundheitssystemen mit Einschreibung in die Hausarztpraxis).

Die vier folgenden Fragen (Nummer 8-11) bezogen sich ausschließlich auf Studien, welche die Häufigkeit einer oder mehrerer Ursachen von Müdigkeit bestimmt haben. Es wurde beurteilt, ob die genutzten Kategorien eindeutig benannt worden sind. Dabei konnten auch Sammelkategorien verwendet werden (z.B. psychische Erkrankungen), solange deutlich wurde, welche Erkrankungen diesen Gruppen jeweils zugeordnet wurden. Die Fragen 9-11 wurden für jede ätiologische Kategorie gesondert bewertet. Der Referenzstandard wurde für angemessen gehalten, wenn eine der folgenden drei Referenzstandardmethoden angewandt worden ist:

1. a) Die Verdachtsdiagnose konnte mit dem besten verfügbaren Referenztest festgestellt worden sein, z.B. Blutentnahme mit Durchführung eines Blutbildes zur Abklärung einer Anämie.
2. b) Die zweite Option, die wir als angemessenen Referenzstandard befunden haben, war der delayed-type-Referenzstandard. In diesen Fällen übernahm ein Expertengremium nach einem definierten Follow-Up die Einordnung in die Ursachengruppen anhand der Durchsicht aller Patienteninformationen und Befunde (Knottnerus and Muris 2003).
3. c) Die dritte als angemessen gewertete Möglichkeit bestand in der Post-hoc-Diagnose, bei der der Arzt die Diagnose mit ausreichendem zeitlichen Abstand erneut beurteilt hat.

Ein von diesen drei Vorgehensweisen abweichendes Prozedere wurde als nicht angemessen beurteilt, beispielsweise wenn die Zuordnung anhand einer klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt ist, ohne dass die Diagnose im Verlauf erneut evaluiert wurde.

Wenn in einer Studie ein vorab definiertes, einheitliches Vorgehen zur Diagnosefindung erfolgte, war der zehnte Qualitätsparameter (Wurden alle Patienten dem jeweiligen Referenzstandard unterzogen?) erfüllt. Dabei war eine je nach Patient unterschiedliche, spezifische Diagnostik möglich, z. B. dass Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein Malignom nachbeobachtet werden und andere mit einer hohen Wahrscheinlichkeit sofort einer umfassenderen Diagnostik unterzogen werden. Dieser Unterschied wurde in der nächsten Frage genauer betrachtet, indem geprüft wurde, ob bei allen Patienten exakt die gleichen Un-

tersuchungen durchgeführt wurden, sodass z.B. alle Patienten mit Müdigkeit aufgefordert wurden, einen Screeningfragebogen zu Depressionen auszufüllen.

Die letzten drei Fragen betrafen nur Studien, die sich mit der Prognose von Müdigkeit als Symptom in der allgemeinmedizinischen Praxis auseinandergesetzt haben. Dabei wurde beurteilt, ob die Ergebnisgrößen und ihre Merkmalsausprägungen nachvollziehbar beschrieben wurden und ob die Messung der Ergebnisgröße angemessen war. Die Messung war angemessen, wenn z.B. Beschwerdefreiheit oder Lebensqualität mit einem validierten Instrument und in ausreichendem zeitlichen Abstand (also nicht bereits einige Tage später) beurteilt wurden. Zuletzt wurde geprüft, ob es in der Studie eine für das Setting passende Vergleichsgruppe mit Patienten gab, die nicht an Müdigkeit litten.

10% der Studien (n=9) wurden von einem zweiten unabhängigen Beurteiler (KD) hinsichtlich der Kriterien der Studienqualität bewertet und die Übereinstimmungsrate sowie die Kappa-Werte der Beurteilungen wurden ermittelt. Der Kappa-Wert nach J. Cohen ist eine statistische Größe zur Messung der Interrater-Reliabilität für zwei Beurteiler. Seine Definition lautet

$$\text{Kappa} = [\text{H (beobachtet)} - \text{H (Zufall)}] / [1 - \text{H (Zufall)}],$$

wobei H (beobachtet) die relative Häufigkeit der übereinstimmenden Urteile und H (Zufall) die erwartete relative Häufigkeit von Übereinstimmungen bei unabhängigen zufälligen Urteilen bezeichnet. Je näher der Kappa-Wert bei 1 liegt, desto besser ist die Interrater-Reliabilität; ein Kappa-Wert von 1 bedeutet exakte Übereinstimmung der Beurteilungen (Bortz, Lienert et al. 2008).

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm R durchgeführt. Die ermittelten Kenngrößen (relative Häufigkeiten und Konfidenzintervalle) der einzelnen Studien wurden in Forest Plots graphisch dargestellt, und für jede Gruppe wurde das Prädiktionsintervall bestimmt. Ein Forest Plot ist eine graphische Darstellung der Ergebnisse medizinischer Studien, bei dem die Schätzwerte der Einzelstudien jeweils als vertikale Striche auf horizontalen Achsen veranschaulicht werden (zum Beispiel die relative Häufigkeit von Müdigkeit als Hauptberatungsanlass). Die Länge und Lage der horizontalen Linie repräsentieren das 95%-Konfidenzintervall für die zu schätzende Größe. Das Prädiktionsintervall ist ein Schätzintervall, in dem mit 95%iger Wahrscheinlichkeit der ermittelte Ergebniswert in einer zukünftigen Studie liegen wird. Im Anschluss wurde die klinische und methodische Heterogenität der Studien detailliert untersucht. Basierend auf dieser Analyse wurden gegebenenfalls Subgruppen mit einer gewis-

sen Homogenität gebildet. Eine Metaanalyse erfolgte nur, wenn die methodischen und klinischen Merkmale einer Gruppe von Studien ausreichend homogen waren, um sie vergleichbar zu machen. Für jede Fragestellung wurden die klinischen und methodischen Charakteristika der einzelnen Studien verglichen. Ich habe das Random-Effects-Modell angewandt, da es aufgrund der nicht ganz zu eliminierenden Heterogenität angemessener ist als das Fixed-Effects-Modell (Kunz, Khan et al. 2009). Bei dem Random-Effects-Modell geht man von einer zufälligen Streuung der Effekte aus, die der Normalverteilung unterliegt. Es wird angenommen, dass es nicht einen gemeinsamen „wahren“ Effekt gibt, sondern dass die Studien aufgrund von Unterschieden beispielsweise im Studiendesign und in der Zusammensetzung der Studienpopulation in ihren Effekten variieren. Mit Hilfe des Random-Effects-Modells wurden für die gepoolten Studien ein Gesamtschätzer sowie ein Konfidenz- und Prädiktionsintervall bestimmt (Kunz, Khan et al. 2009). Außerdem wurde als Maß für die Streubreite zwischen den Studien der Tau-Squared-Wert ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Trefferzahlen

Die Literaturrecherche bei Pubmed ergab 1466 Treffer. Hinzu kamen durch die Embase-Suche nach Abzug der Duplikate (Publikationen, die sowohl bei Pubmed als auch bei Embase erschienen) 2267 veröffentlichte Arbeiten. Nach dem Lesen von Titeln und Abstracts filterten wir 275 potentiell einschlägige Publikationen heraus, die wir einer Volltextanalyse unterzogen. 192 der Volltexte wurden aussortiert; am häufigsten handelte es sich bei ihnen um Studien, die keine für uns relevante Ergebnisgrößen lieferten oder bei denen die Studienteilnehmer aufgrund einer oder mehrerer Symptomursachen selektiert wurden. 83 Volltexte lieferten Kenngrößen zu mindestens einer unserer Fragestellungen und entsprachen unseren Ein- und Ausschlusskriterien. Da über einige Studien in mehreren Publikationen berichtet wurde, blieben 78 Studien aus der systematischen elektronischen Literaturrecherche übrig. Zusätzlich identifizierten wir im Rahmen einer Schneeballsuche (Durchsicht der Bibliographien einschlägiger Arbeiten) 3 weitere Studien, die unsere Auswahlkriterien erfüllten und somit in die Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden.

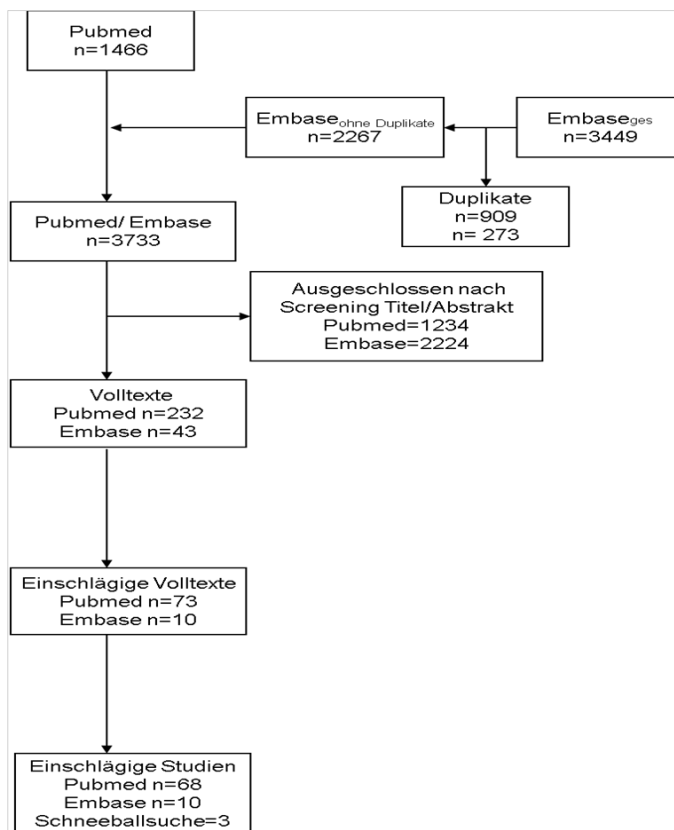


Abb. 1: Anzahl der potentiell relevanten Publikationen auf den verschiedenen Ebenen des Studienauswahlprozesses

3.2 Beschreibung der Studien

Anzahl der Studien

Die Gesamtzahl der in dieser Übersichtsarbeit analysierten Studien beträgt 81. Von diesen untersuchten 61 die Fragestellung der Prävalenz, 46 Studien ermittelten Ergebnisgrößen zur Ätiologie von Müdigkeit und 15 Studien beschäftigten sich mit der Prognose von Müdigkeit. In 16 Studien wurde mehr als eine der drei möglichen Fragestellungen untersucht.

Publikationsjahr

Der Publikationszeitraum der einschlägigen Studien erstreckt sich von 1962 bis 2010 (Median: Jahr 2000) mit einer Häufung von Studien in den Jahren von 1990 bis 2010.

Tab. 3: Publikationsjahre der einschlägigen Studien

Spannbreite	1962-2010
Median	2000
1. Quartil	1993
2. Quartil	2000
3. Quartil	2005
4. Quartil	2010

Geographische Verteilung der Studien

Die Hälfte der Studien (n=41) wurde in Europa durchgeführt, am häufigsten in den Niederlanden und in Großbritannien. An dritter Stelle folgen in der Länderstatistik die Vereinigten Staaten von Amerika (n=27).

Tab. 4: Kontinente, auf denen die einschlägigen Studien durchgeführt worden sind

Europa	40
Nordamerika	29
Asien	7
Australien	4
Südamerika	1
Afrika	1

Zahl der Praxen

Die Anzahl der teilnehmenden Arztpraxen zeigt eine Spannbreite von einer bis zu 147 Praxen. Ein großer Teil der Studien wurde nur in einer einzigen Praxis durchgeführt, wobei es sich dabei teilweise um große Gesundheitszentren handelte.

Tab. 5: Anzahl der rekrutierenden Praxen pro einschlägiger Studie

Spannbreite	1-147
Median	4
1. Quartil	1
2. Quartil	4
3. Quartil	5
4. Quartil	147

Zahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ (Prävalenz)

Die Zahl der Patienten mit dem Symptom Müdigkeit in den Studien, die die Prävalenz von Müdigkeit als Symptom in der Allgemeinmedizin untersuchten, reicht von 17 bis 12.291 Patienten. Die hohen Patientenzahlen resultieren vor allem aus mehreren eingeschlossenen Registerstudien.

Tab. 6: Anzahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ in den einschlägigen Studien bei der Fragestellung der Prävalenz von Müdigkeit in der Primärversorgung

Spannbreite	17-12.291
Median	219
1. Quartil	88
2. Quartil	205
3. Quartil	399
4. Quartil	12.291

Gesamtzahl Studienpopulation (Prävalenz)

Die Gesamtzahl der teilnehmenden Patienten (sowohl mit als auch ohne Symptom) ist nur in den Studien, die die Häufigkeit von Müdigkeit betrachten, von Belang und beläuft sich auf 67 bis 784.300 Patienten.

Tab. 7: Gesamtzahl der Studienteilnehmer der einschlägigen Studien bei der Fragestellung der Prävalenz von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung

Spannbreite	67-784.300
Median	1042
1. Quartil	609
2. Quartil	1038
3. Quartil	2447
4. Quartil	784.300

Zahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ (Ätiologie)

Insgesamt 46 Studien liefern Kenngrößen zu den Ursachen von Müdigkeit in der Primärversorgung. Die Zahl der Studienteilnehmer mit dem Symptom Müdigkeit dieser Studien reicht von 17 bis 10.279, der Median liegt bei 141.

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ in den einschlägigen Studien, die die Ätiologie von Müdigkeit in der Primärversorgung untersucht haben

Spannbreite	17-10.279
Median	141
1. Quartil	71
2. Quartil	141
3. Quartil	287
4. Quartil	10.297

Zahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ (Prognose)

Die Teilnehmerzahl der 15 Studien, die die Prognose von Müdigkeit untersucht haben, hat eine Spannbreite von 22 bis 1499 Patienten, der Median beträgt 129.

Tab. 9: Anzahl der Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ in den einschlägigen Studien, die die Prognose von Müdigkeit in der Primärversorgung untersucht haben

Spannbreite	22-1499
Median	129
1. Quartil	43
2. Quartil	102
3. Quartil	221
4. Quartil	1499

Studienqualität

Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte, wie im Kapitel „Material und Methode“ beschrieben, anhand von 14 von uns definierten Kriterien. Im Folgenden sind die Ergebnisse in tabellarischer Form aufgeführt.

Tab. 10: Studienqualitätsmerkmale, die für alle eingeschlossenen Studien unabhängig von der untersuchten Fragestellung(en) relevant sind (K1-K6)

Alle Fragestellungen (n=81)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Prospektive Rekrutierung (K1)	73
Konsequente/lückenlose Rekrutierung (K2)	47
Müdigkeit als Beratungsanlass (K3)	33
Ein- und Ausschlusskriterien nachvollziehbar (K4)	80
Multizentrisches Design (K5)	37
Transparente Darstellung Studienabbrecher (K6)	31

Tab. 11: Studienqualitätsmerkmal, das nur für die Studien, die die Prävalenz von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung untersuchen, relevant ist

Fragestellung Prävalenz (n=61)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Bezugsgröße klar definiert (K7)	61

Tab. 12: Studienqualitätsmerkmale, die für die Studien, die die Ätiologie von Müdigkeit untersuchen, relevant sind

Fragestellung Ätiologie (n=46)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Ätiologische Kategorien nachvollziehbar (K8)	35
Angemessener Referenzstandard (K9)	s.u.
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	s.u.
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	s.u.

Tab. 13: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Ätiologie relevant sind, bezogen auf Studien, die die Häufigkeit von Depressionen bei Müdigkeitspatienten untersucht haben

Fragestellung Ätiologie: Depression (n=27)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Angemessener Referenzstandard (K9)	25
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	21
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	21

Tab. 14: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Ätiologie relevant sind, bezogen auf Studien, die die Häufigkeit von Anämien bei Müdigkeitspatienten untersucht haben

Fragestellung Ätiologie: Anämie (n=15)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Angemessener Referenzstandard (K9)	14
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	8
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	7

Tab. 15: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Ätiologie relevant sind, bezogen auf Studien, die die Häufigkeit von Malignomen bei Müdigkeitspatienten untersucht haben

Fragestellung Ätiologie: Malignome (n=7)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Angemessener Referenzstandard (K9)	4
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	1
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	1

Tab. 16: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Ätiologie relevant sind, bezogen auf Studien, die die Häufigkeit von gravierenden somatischen Erkrankungen bei Müdigkeitspatienten untersucht haben

Fragestellung Ätiologie: Gravierende somatische Erkrankungen (n=17)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Angemessener Referenzstandard (K9)	13
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	7
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	4

Tab. 17: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Ätiologie relevant sind, bezogen auf Studien, die die Häufigkeit des chronischen Erschöpfungssyndroms bei Müdigkeitspatienten untersucht haben

Fragestellung Ätiologie: CFS (n=12)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Angemessener Referenzstandard (K9)	11
Alle Patienten Referenzstandard unterzogen (K10)	9
Gleiche Diagnostik bei allen Patienten (K11)	7

Tab. 18: Studienqualitätsmerkmale, die für die Fragestellung der Prognose von Müdigkeit relevant sind

Fragestellung Prognose (n=15)	
Qualitätskriterium erfüllt	Anzahl Studien
Ergebnisgrößen nachvollziehbar definiert (K12)	13
Operationalisierung Ergebnisgrößen sinnvoll (K13)	12
Geeignete Vergleichsgruppe (K14)	5

In den vorliegenden Tabellen wird für sämtliche Studien einzeln aufgeführt, welche Qualitätskriterien diese erfüllen. Dabei bedeuten:

K1-K16= Qualitätskriterien (siehe oben)

1= ja (Kriterium erfüllt)

0= nein (Kriterium nicht erfüllt)

2= unklar

NA= nicht anwendbar (die für das Kriterium relevante Fragestellung wird nicht untersucht)

In der ersten Tabelle wird in den einzelnen Spalten angegeben, ob die Kriterien K1-K8 sowie K12-K14 jeweils erfüllt sind. In der darauffolgenden Tabelle wird beurteilt, ob die Qualitätsparameter K9-K11, die sich auf den benutzten Referenzstandard beziehen, zutreffen.

Die untersuchten Ätiologien bzw. ätiologischen Kategorien werden gesondert betrachtet.

Tab. 19: Übersicht über alle Primärstudien mit detaillierten Angaben, welche der für alle Studien relevanten Qualitätsmerkmale (K1-K8 und K12-K14) sie erfüllen

Studie	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K12	K13	K14
Abu-Mourada, 2010	1	2	1	1	2	2	1	NA	NA	NA	NA
Adury, 2009	1	1	0	1	0	0	1	NA	NA	NA	NA
Aggarwal, 2006	1	0	0	1	0	1	1	1	NA	NA	NA
Alattar, 2007	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Al-Khathami, 2005	1	0	0	1	0	2	1	NA	NA	NA	NA
Andrea, 2003	1	1	1	1	0	1	1	2	NA	NA	NA
Antunes, 2010	1	0	0	0	2	0	1	NA	NA	NA	NA
Archbold, 2002	1	1	0	1	0	0	1	NA	NA	NA	NA
BaHamam, 2008	1	1	0	1	0	2	1	NA	NA	NA	NA
Bates, 1993	1	1	0	1	0	1	1	2	2	1	0
Bayram, 2009	0	2	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA
Belanger, 2005	1	1	1	1	1	2	1	1	NA	NA	NA
Bensing, 1999	1	0	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Bruijnzeels, 1998	1	0	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Cathebras, 1992	1	1	1	1	0	0	1	2	1	1	1

Cathebras, 1995	1	2	0	1	1	0	NA	NA	1	1	0
Chalder, 2003	1	1	1	1	1	1	NA	NA	1	1	0
Cheol, 2005	1	2	0	1	1	2	1	1	NA	NA	NA
Cho, 2009	1	1	0	1	1	0	1	1	NA	NA	NA
Creavin, 2010	1	0	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Cullen, 2002	1	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA
Darbishire, 2003	1	2	1	1	1	2	NA	1	NA	NA	NA
David, 1990	1	1	0	1	0	2	1	1	NA	NA	NA
de Ridder, 2004	1	1	0	1	2	1	1	NA	0	0	0
de Rijk, 1999	1	1	0	1	2	1	1	NA	NA	NA	NA
de Rijk, 2000	1	1	0	1	0	1	1	NA	NA	NA	NA
de Waal, 2005	1	0	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Elnicki, 1992	1	1	1	1	0	0	NA	1	1	1	0
Friedlander, 1962	1	2	1	1	0	0	NA	1	NA	NA	NA
Fuhrer, 1994	1	1	1	1	1	2	1	1	NA	NA	NA
Gerbaud, 1999	1	2	1	1	1	0	1	NA	NA	NA	NA
Gerber, 1992	1	1	1	1	0	1	1	1	NA	NA	NA
Gialamas, 2003	0	0	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA
Goff, 2004	1	2	0	1	0	0	1	NA	NA	NA	NA
Hall, 1994	0	0	1	1	0	0	NA	1	NA	NA	NA
Hickie, 1996	1	2	0	1	1	0	1	1	NA	NA	NA
Hickie, 1999	1	1	0	1	2	1	1	2	1	1	0
Ingham, 1979	1	0	0	1	0	2	1	NA	NA	NA	NA
Jerrett, 1981	1	1	1	1	0	0	1	1	NA	NA	NA
Katerndahl, 1993	1	0	0	1	0	0	1	1	NA	NA	NA
Kenter, 1999	0	1	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA
Kenter, 2003	0	1	1	1	1	1	NA	1	1	0	0
Kenter, 2007	0	1	1	1	1	2	NA	1	NA	NA	NA
Khassawneh, 2009	1	1	0	1	1	0	1	NA	NA	NA	NA
Kirk, 1990	1	1	1	1	1	1	NA	2	NA	NA	NA
Knottnerus, 1986	1	2	1	1	0	1	NA	1	NA	NA	NA
Koch, 2009	1	1	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA
Kroenke, 1988	1	1	0	1	0	1	1	1	2	1	1
Kroenke, 1989	0	2	1	1	0	1	NA	2	1	0	0
Kroenke, 1990	1	1	0	1	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Lawrie, 1997	1	0	0	1	0	2	NA	2	NA	NA	NA
Lee, 2000	1	2	0	1	0	1	NA	1	NA	NA	NA
Maeno, 2002	1	1	1	1	0	1	1	1	NA	NA	NA
Maghout-Juratli, 2010	1	1	0	1	1	1	1	2	NA	NA	NA
Mann, 1994	1	1	0	1	0	0	1	1	NA	NA	NA
Manu, 1993	1	1	2	1	0	0	NA	1	NA	NA	NA
Maurice-Tison, 1994	1	1	0	1	1	0	1	NA	NA	NA	NA
Mc Donald, 1993	1	1	0	1	0	0	1	1	NA	NA	NA
McIlvenny, 2000	1	0	0	1	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Mears, 2004	1	1	0	1	1	0	1	1	NA	NA	NA
Meeuwesen, 2002	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Mold, 2006	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Morrell, 1972	1	1	1	1	0	1	1	2	NA	NA	NA
Morrison, 1980	0	2	1	1	0	1	NA	1	NA	NA	NA

Nelson, 1987	1	2	1	1	1	0	NA	2	1	1	1
Netzer, 1999	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Netzer, 2003	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Nijrolder, 2009	1	2	1	1	1	1	NA	1	1	1	0
Palmer, 2005	1	0	0	1	0	2	1	NA	NA	NA	NA
Pawlikowska, 1994	1	1	0	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA
Reid, 2006	1	1	0	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA
Ridsdale, 1993	1	2	1	1	1	0	NA	1	1	1	1
Sabes-Figuera, 2010	1	2	1	1	1	0	1	NA	NA	NA	NA
Sha, 2005	1	1	0	1	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Shiels, 2004	1	1	0	1	0	2	1	1	NA	NA	NA
Sugarman, 1984	0	1	1	1	0	1	NA	1	NA	NA	NA
Valdini, 1988	1	0	0	1	0	2	1	2	1	1	1
Valdini, 1989	1	2	1	1	0	0	NA	1	1	1	0
van der Linden, 1999	1	1	0	1	1	2	1	1	NA	NA	NA
Vital Durand, 2004	1	1	1	1	2	0	NA	1	NA	NA	NA
Zizi, 2008	1	2	0	1	0	0	1	NA	NA	NA	NA

Tab. 20: Übersicht über alle Studien, die die Ätiologie von Müdigkeit untersucht haben, mit der Angabe, welche der Studienqualitätsmerkmale von K9-K11 sie jeweils erfüllen

Studie	Diagnostische Kategorie	K9	K10	K11
Aggarwal, 2006	Depression	1	1	1
Andrea, 2003	Gravierende somatische Ursachen	0	0	0
Bates, 1993	Anämie	0	0	0
	Depression	0	0	0
	CFS	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	0	0	0
	Malignom	0	0	0
Bates, 1993*	CFS	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	1
	Psychiatrische Diagnose	1	1	1
Belanger, 2005	Generalisierte Angststörung	1	1	1
Cathebras, 1992	Depression	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	0
Cheol, 2005	Anämie	1	1	1
	Depression	1	1	1
	CFS	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	1
Cho, 2009	CFS	1	1	1
Creavin, 2010	Depression	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	0	0	0
	Malignom	0	0	0
Darbishire, 2003	Depression	1	1	1
	CFS	1	0	0
David, 1990	CFS	0	0	0
Elnicki, 1992	Anämie	1	1	0
	Depression	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	0

	CFS	1	1	0
Friedlander, 1962	Organische Ursache	0	0	0
	Psychische Ursache	0	0	0
Fuhrer, 1994	Depression	1	1	1
Gerber, 1992	Depression	1	1	1
Gialamas, 2003	Anämie	1	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
Hall, 1994	Depression	2	2	2
	Angststörung	2	2	2
Hickie, 1996	Depression	1	1	1
	Angststörung	1	1	1
Hickie, 1999	Psychische Störung	1	1	1
Jerrett, 1981	Anämie	1	1	1
	Depression	2	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	2	2	0
	Malignom	2	2	0
Katerndahl, 1993	Depression	1	1	1
	Angststörung	1	1	1
	Panikstörung	1	1	1
Kenter, 2003	Anämie	1	0	0
	Depression	1	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
	Malignom	1	0	0
Kenter, 2007	Depression	1	1	1
Kirk, 1990	Anämie	1	1	1
	Somatische/psychische/gemischte Ursachen	1	1	1
Knottnerus, 1986	Anämie	1	1	1
Koch, 2009	Anämie	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	1
Kroenke, 1988	Anämie	1	1	1
	Depression	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	1
	Malignom	1	1	1
Kroenke, 1989	Organische/psychische Ursache	1	0	0
Lawrie, 1997	Organische/psychische Ursache	2	2	2
Lee, 2000	Depression	1	1	1
	CFS	1	1	1
	Angststörung	1	1	1
Maeno, 2002	Depression	1	1	1
Maghout-Juratli, 2010	Organische/psychische Ursache	2	2	2
Mann, 1994	Depression	1	1	1
	CFS	1	1	1
	Angststörung	1	1	1
	Organische Ursache	2	1	1
Manu, 1993	Nahrungsmittelallergien	1	1	1
Mc Donald, 1993	Depression	1	1	1
	CFS	1	1	1
	Angststörung	1	1	1
	Pschiatrische Diagnose	1	1	1

Mears, 2004	CFS	0	2	2
Morrell, 1972	Anämie	1	0	0
	Psychiatrische Diagnose	0	0	0
Morrison, 1980	Anämie	1	0	0
	Depression	1	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
Nelson, 1987	Somatische/psychische/gemischte Ursachen	0	0	0
Nijrolder, 2009	Anämie	1	0	0
	Depression	1	0	0
	CFS	1	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
	Malignom	1	0	0
Ridsdale, 1993	Anämie	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
	Malignom	1	0	0
Shiels, 2004	Depression	1	1	1
Sugarman, 1984	Anämie	1	0	0
	Depression	1	0	0
	Gravierende somatische Ursachen	1	0	0
Valdini, 1988	Somatische/psychische/gemischte Ursachen	0	0	0
Valdini, 1989	Depression	1	1	1
	Gravierende somatische Ursachen	1	1	0
	Angststörung	1	1	1
van der Linden, 1999	Depression	1	1	1
Vital Durand, 2004	Hämochromatose	1	1	2

K9-K11 = Qualitätskriterien (siehe oben)

1= ja (Kriterium erfüllt)

0= nein (Kriterium nicht erfüllt)

2= unklar

* Untersuchung einer Subgruppe der Studienteilnehmer, bei denen die Müdigkeitssymptomatik zu Studienbeginn keiner Ursache zugeordnet werden konnte

Übereinstimmung der Studienqualitätsbeurteilung

Tab. 21: Bewertungen der Studienqualitätsmerkmale durch die beiden Beurteiler

Studie	K1R1	K1R2	K2R1	K2R2	K3R1	K3R2	K4R1	K4R2	K5R1	K5R2	K6R1	K6R2	K7R1	K7R2	K8R1	K8R2	K9R1	K9R2	K10R1	K10R2	K11R1	K11R2	K12R1	K12R2	K13R1	K13R2	K14R1	K14R2
Abu-Mourada, 2010	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adury, 2009	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aggarwal, 2006	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Alattar, 2007	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Al-Khathami, 2005	1	1	2	2	2	2	1	0	0	0	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Andrea, 2003	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
Antunes, 2010	1	1	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Archbold, 2002	1	1	2	2	2	2	1	1	0	0	2	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BaHammam, 2008	1	1	1	1	2	2	1	1	0	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 22: : Übereinstimmungen und Kappa-Werte für die Kriterien K1-K11

Kriterium	Anzahl der Arbeiten	Anzahl der Übereinstimmungen	Kappa-Wert
K1	9	9	1
K2	9	9	1
K3	9	9	1
K4	9	8	0,61
K5	9	9	1
K6	9	7	0,66
K7	9	9	1
K8	2	2	-
K9	2	2	-
K10	2	2	-
K11	2	2	-

Die Kriterien K1, K2, K3, K5 und K7 (K1: Wurden die Patienten prospektiv rekrutiert? K2: Wurden alle Patienten mit dem Symptom eingeschlossen (konsequente, lückenlose Rekrutierung)? K3: War das Symptom primärer oder sekundärer Beratungsanlass? K5: War die Studie multizentrisch angelegt? K7: Ist die Bezugsgröße klar definiert?) wurden für alle Studien von den beiden unabhängigen Beurteilern identisch bewertet. Bei K4 wurde eine Arbeit und bei K6 2 Arbeiten unterschiedlich bewertet. Bei K4 (Sind die Ein- und Ausschlusskriterien nachvollziehbar formuliert?) beträgt der Kappa-Wert 0,609, bei K6 (Ist die Darstellung von Verweigerern und Studienabbrechern transparent inklusive der Gründe?) beträgt der Kappa-Wert

0,660. Nur 2 der zufällig ausgewählten Studien haben sich mit der Ätiologie von Müdigkeit auseinandergesetzt. Die Qualitätskriterien K8-K11 beziehen sich auf die ätiologischen Kategorien und den bei der Ursachenforschung benutzten Referenzstandard und sind daher nur für zwei der selektierten Studien relevant. Die Bewertungen der beiden Beurteiler sind für die beiden Studien gleich.

Insgesamt zeigte sich in der Stichprobe eine sehr gute Übereinstimmungsrate zwischen den beiden Beurteilern der Studienqualität. Die Stichprobe ist jedoch sehr klein und wenig aussagekräftig für Parameter, die sich auf die Fragestellung der Ätiologie beziehen (K8-K11). Die spezifischen Qualitätsmerkmale für die Fragestellung der Prognose waren in der Stichprobe nicht enthalten.

3.3 Prävalenz von Müdigkeit

Insgesamt lieferten 61 Studien Kenngrößen zur Prävalenz von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung. Die Bezugsgröße der meisten Studien ist die Anzahl der Patientenkontakte in der Praxis pro Zeiteinheit. Durch diesen Nenner wird die Anzahl der müden Patienten pro Zeiteinheit dividiert, um die Prävalanzrate zu bestimmen. Einige Studien (n=11) haben zur Ermittlung der Prävalenz andere Bezugsgrößen verwendet; auf die Ergebnisse dieser Studien gehe ich am Ende des Kapitels „Prävalenz von Müdigkeit“ (Kapitel 3.3.7) ein.

3.3.1 Müdigkeit als Hauptberatungsanlass

Ein kleiner Teil der Studien untersuchte die Häufigkeit von Müdigkeit als Hauptberatungsanlass (n=10). Der Anteil der Patienten, die Müdigkeit als Hauptgrund ihres Arztbesuchs angaben, beläuft sich, je nach Studie, auf 1,3% bis 8,4%. Das Prädiktionsintervall beträgt 1,1% bis 10,2%. Gründe für diese Spannbreite erläutere ich im Folgenden.

In der Abbildung sind die Effektschätzer der Primärstudien in Form von Forest Plots dargestellt. In der ersten Spalte sind der Name des Erstautors sowie das Publikationsjahr genannt. Die mit einem Stern versehenen Studien untersuchen mindestens zwei der folgenden drei Aspekte der Prävalenz: Die Häufigkeit von Müdigkeit als Hauptberatungsanlass, die Häufigkeit von Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass und die Häufigkeit von Müdigkeit bei systematischer Befragung. In der zweiten Spalte (k) wird die Zahl der Patienten mit dem Symptom Müdigkeit aufgeführt, in der nächsten Spalte (n) sieht man die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (an Müdigkeit leidende und nicht an Müdigkeit leidende Patienten). Die kurzen vertikalen Striche mit den sie kreuzenden horizontalen Linien sind die graphische Darstel-

lung des Punktschätzers gemäß der darunter angegebenen Prozentskala mit dem jeweils zugehörigen Konfidenzintervall zum Niveau 95%. Die graphisch repräsentierten Werte erscheinen in der letzten Spalte in Form von Zahlenwerten. Die einzelnen Studien sind chronologisch nach ihrem Erscheinungsjahr angeordnet. Tau-Squared ist ein Maß für die Varianz zwischen den verschiedenen Einzelstudien; je größer Tau-Squared ausfällt, desto ausgeprägter ist die Streuung der Studienergebnisse.

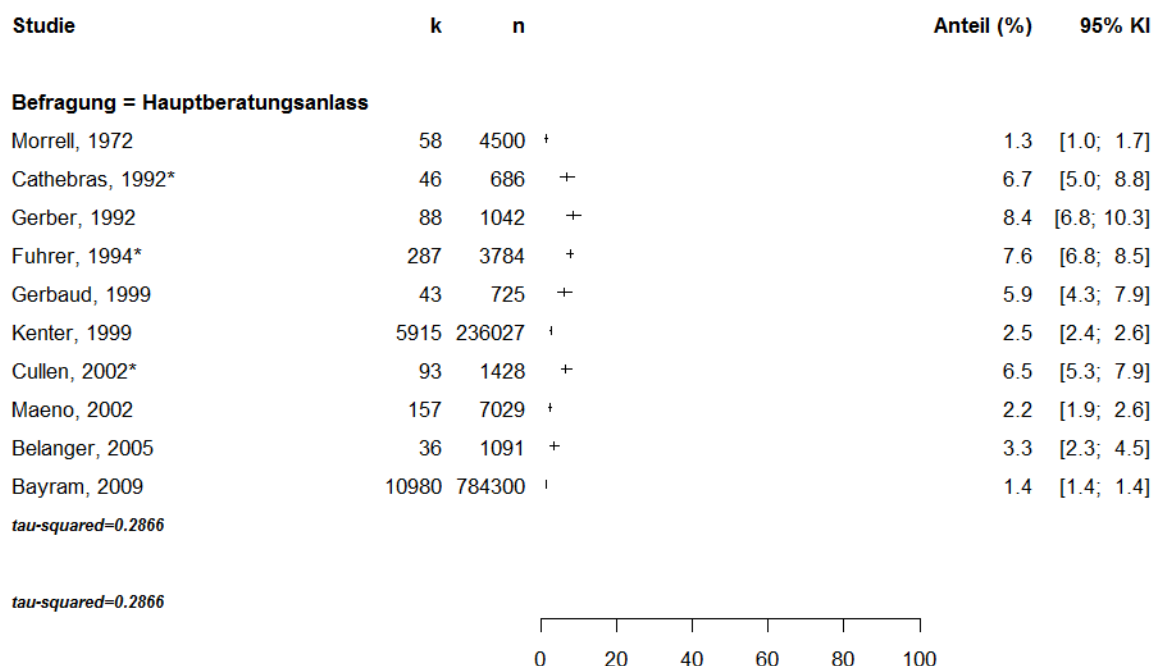


Abb. 2: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit als Hauptberatungsanlass

Klinische Heterogenität

Eine wichtige Ursache für die Streuung der Ergebnisse sind Unterschiede im Umgang mit Patienten, die aufgrund mehrerer als gleich gravierend empfundener Beschwerden den Hausarzt aufsuchen. Die beiden Studien, die die höchsten Häufigkeiten für Müdigkeit als Hauptberatungsanlass ermittelten (Gerber mit 8,4% und Fuhrer mit 7,6%), haben auch Patienten einbezogen, die mehrere Hauptberatungsanlässe äußerten. Bei den meisten anderen Studien musste der Patient sich für einen Hauptberatungsanlass entscheiden.

Morrell (1972), der einen auffallend niedrigen Anteil an Patienten mit dem Hauptberatungsanlass Müdigkeit ermittelt hat, beschäftigte sich mit Müdigkeit als neuem Symptom. Er wertete nur solche Patienten als „müde“, die nicht schon im vorangegangenen Jahr den Arzt wegen dieser Beschwerde aufgesucht hatten.

Die Studien haben Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren bzw. ohne Altersbeschränkung eingeschlossen. Alle Studien haben Patienten sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts eingeschlossen.

Methodische Heterogenität

Alle Studien mit Ausnahme der von Kenter (1999) und Bayram (2009) basieren auf einem rein prospektiven Design. Bei den letzteren Studien handelt es sich um Registerstudien, d.h. eine Vielzahl von Allgemeinmedizinerinnen haben ihre Patientenkonsultationen über einen gewissen Zeitraum dokumentiert. Diese beiden Studien ermitteln relativ niedrige Prävalenzraten. Bei der Studie von Kenter haben mehr als 50 Allgemeinmediziner im Rahmen eines großen niederländischen Projektes („Transition Project“) von 1985 bis 2005 (abgewandelte Fortsetzung seit 2005 unter anderem Namen) mithilfe eines speziellen Computerprogramms Beratungsanlass, durchgeführte Zusatzuntersuchungen und Diagnose (nach ICPC und ICD-10) ihrer Patienten kodiert (Transition Project 2012). Das ICPC (International Classification of Primary Care) ist ein medizinisches Klassifikationssystem, das von der WONCA (World Organization of Family Doctors) speziell für die Allgemeinmedizin entwickelt wurde (Committee 2001). Das ICPC ermöglicht die Kodierung von Beratungsanlässen, Diagnosen oder Gesundheitsproblemen und medizinischen Maßnahmen. Im Gegensatz zur ICD beruht die Kapiteleinteilung der ICPC auf Organsystemen.

Die Studien haben mit Ausnahme von Gerbauds und Bayrams Studien konsekutiv Patienten aus den Arztpraxen rekrutiert. Knapp weniger als die Hälfte der Studien waren multizentrisch angelegt (n=4).

Quantitative Synthese

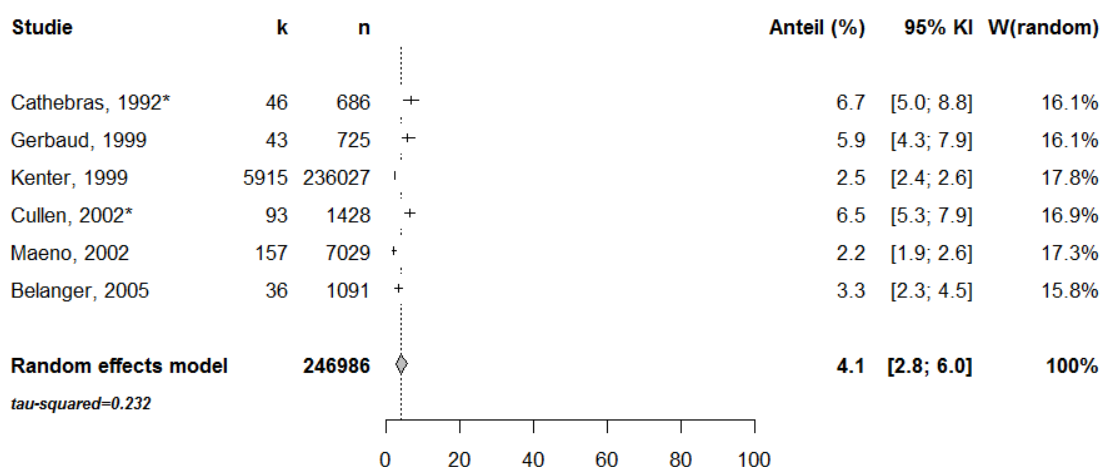


Abb. 3: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit als Hauptberatungsanlass und Gesamtschätzer basierend auf dem Random-Effects-Modell

Eine statistische Zusammenfassung habe ich nach Ausschluss der vier Studien, die sich in ihren klinischen oder methodischen Charakteristika zu deutlich von den anderen unterscheiden, durchgeführt. Nicht in den Pool aufgenommen habe ich die drei Studien, bei denen mehrere Symptome pro Patient als gleichwertig wichtige Hauptberatungsanlässe genannt werden konnten (Gerber (1992), Fuhrer (1994), Bayram (2009)) und die Studie von Morrel (1972), die nur Patienten mit Müdigkeit als neuem Symptom mit einbezieht (s.o.). Die einzelnen Effektschätzer reichen von 2,2% bis 6,7%. Aus der Analyse ergibt sich ein Gesamteffektschätzer von 4,1% mit einem Prädiktionsintervall von 1,6%-10,0%. Demnach ist Müdigkeit ein relevantes Symptom, welches sogar für etwa jeden zwanzigsten Patienten den Hauptberatungsanlass darstellt (in einzelnen Praxen bis zu 10%).

3.3.2 Müdigkeit als ein Beratungsanlass

Insgesamt 6 Studien machten Angaben zum Anteil von Patienten in der Primärversorgung, für die Müdigkeit einen Beratungsanlass (primärer oder sekundärer Beratungsanlass) darstellte. Die Häufigkeiten zeigen eine Spannbreite von 13,6% bis 26,5%; das Prädiktionsintervall beträgt 19,5%-29,7%. Die Prozentwerte liegen wie erwartet höher als bei der Fragestellung des Hauptberatungsanlasses. Zu der Streubreite tragen die im Folgenden erläuterten klinischen und methodischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien bei.

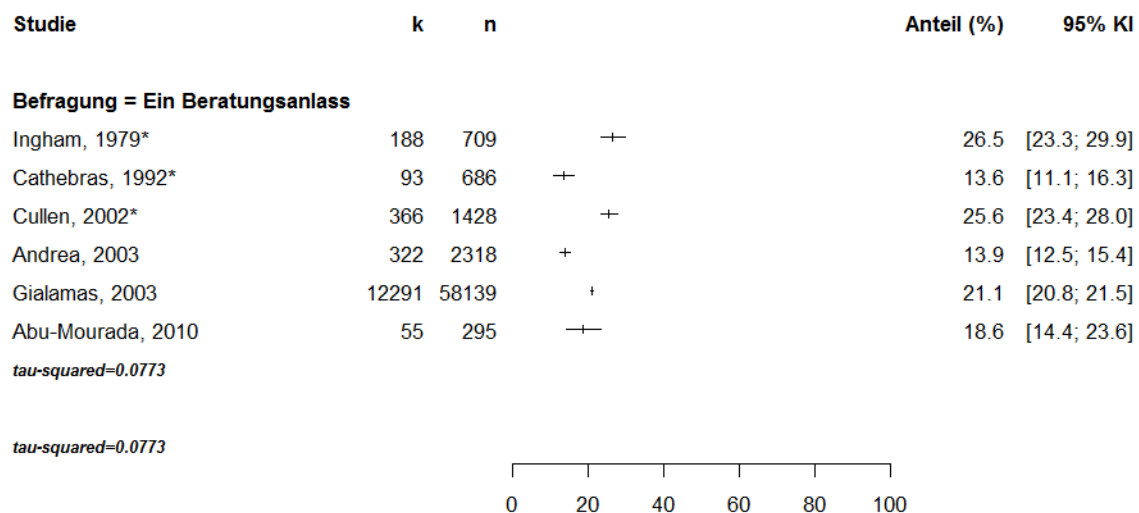


Abb. 4: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit als einem Beratungsanlass (primärer oder sekundärer Beratungsanlass)

Klinische Heterogenität

Wichtige Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation fanden sich zwischen mehreren Studien. Andreas Studie (2003) wurde in der Primärversorgung von 45 verschiedenen Unternehmen durchgeführt. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt nicht aktiv arbeiteten, wurden ausgeschlossen. Es wurden also stark gesundheitlich beeinträchtigte Patienten nicht mit einbezogen, sodass es sich um eine verhältnismäßig gesunde Grundgesamtheit gehandelt haben dürfte. Diese Einschränkung bietet eine mögliche Erklärung für den relativ niedrigen Anteil an Patienten mit Müdigkeit als Beratungsanlass von 13,9%. Mit 18,6% im Mittelfeld liegend wurde die Studie von Abu-Mourada (2010) in einem speziellen Setting, und zwar im Gaza-Streifen, durchgeführt, wo die Bevölkerung unter schwierigen politischen und gesellschaftlichen Bedingungen lebt, sodass die Übertragbarkeit auf unser Land kaum gegeben ist. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass Abu-Mourada zwar Patienten jedes Alters eingeschlossen hat, bei der Auswertung jedoch für alle Altersgruppen nur die häufigsten Beschwerden nennt, sodass sich die Kenngröße nur auf Personen bis zum Alter von 45 Jahren bezieht. Der Anteil an müden Patienten könnte durch diese Vorgehensweise überschätzt worden sein.

Sehr hohe Werte wurden in Inghams Studie (1979) mit 26,5% und in Cullens Studie (2002) mit 25,6% festgestellt. Bei Inghams Studie wurden die Patienten zunächst gefragt, wegen welcher Beschwerde sie den Arzt aufsuchen. Im nächsten Schritt wurden die Patienten dann direktiv gefragt, ob bei ihnen eines von sieben Allgemeinsymptomen, unter anderem Müdigkeit, vorliegt und ob sie diese Beschwerde während des Arztbesuchs ansprechen wollen. Dadurch dass Müdigkeit explizit thematisiert wird, könnte die recht hohe Prävalenzrate mit bedingt sein. Bei Cullens Studie könnte eine gewisse Verzerrung dadurch erzeugt worden sein, dass es bei den teilnehmenden Ärzten eine mäßige Response Rate gab: Von 202 zufällig ausgewählten Allgemeinmedizinerinnen, die kontaktiert worden, waren nur 45% dazu bereit, die Erhebung in ihren Praxen durchzuführen. Von den teilnehmenden Ärzten waren 60% weiblich. Diese stellten möglicherweise eine Auswahl an Ärztinnen dar, die dem Symptom Müdigkeit besondere Bedeutung beimessen, ihre Patienten für dieses Thema sensibilisiert haben und es mit höherer Aufmerksamkeit wahrnehmen als ihre Kollegen.

Methodische Heterogenität

Die Studie von Gialamas (2003) hat ein retrospektives Studiendesign, die restlichen Studien sind prospektiv aufgebaut. Bei 3 Studien (Cathebras (1992), Cullen (2002), Andrea (2003)) wurden die Patienten konsekutiv rekrutiert. Nur 2 Studien (Cathebras (1992), Gialamas

(2003)) wurden multizentrisch, also in mindestens 2 Praxen und in mindestens 2 unterschiedlichen Städten/Regionen durchgeführt.

Quantitative Synthese

Aufgrund der deutlichen Heterogenität vor allem bezüglich klinischer Merkmale habe ich eine Meta-Analyse der Daten für diese Gruppe nicht für sinnvoll erachtet.

3.3.3 Müdigkeit bei systematischer Befragung

Studien, bei denen die Patienten explizit nach dem Vorhandensein der Beschwerde Müdigkeit gefragt worden sind, z.B. in Form eines Fragebogens oder auch mündlich, fallen in die Kategorie „Systematische Befragung“. Das betrifft 38 Studien, wobei 4 Studien doppelt in dem Forest Plot auftauchen (42 Effektschätzer), da sie Kenngrößen für akute und chronische Müdigkeit liefern, die ich im Folgenden genau differenziere. Erwartungsgemäß liegen die Anteile der Patienten mit Symptom hier deutlich höher als der Anteil der Patienten, die beim Arztbesuch Müdigkeit als belastendes Symptom unaufgefordert ansprechen. Die Art der Befragung ist entscheidend dafür, wie der Ergebniswert ausfällt. Aus diesem und weiteren Gründen zeigt sich hier eine starke Schwankung der Effektschätzer der Einzelstudien. Die Werte reichen von 6,9% bis 74,2%. Das Prädiktionsintervall liegt zwischen 10,6% und 62,3%. Da die Ergebnisse so unterschiedlich sind, werde ich sie im Folgenden einer gründlichen Heterogenitätsanalyse unterziehen und im Anschluss daran sinnvolle Subgruppen präsentieren.

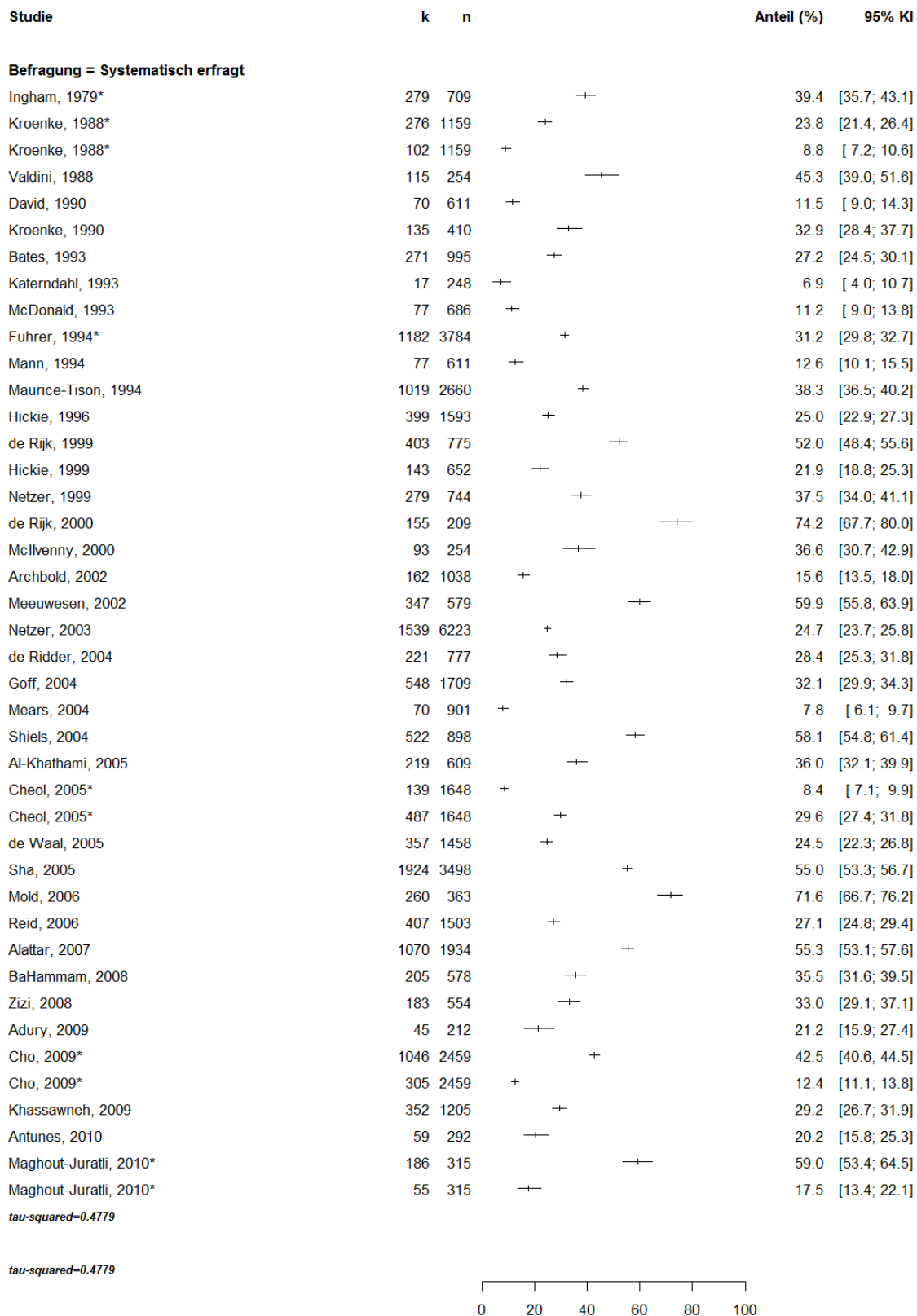


Abb. 5: Ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit bei systematischer Befragung

Klinische Heterogenität

Anhand welcher Kriterien ein Patient als „müde“ klassifiziert wurde und wann die Schwelle von physiologischer Müdigkeit zu pathologischer Müdigkeit als überschritten angesehen wurde, wurde je nach Studie sehr unterschiedlich gehandhabt. Ein wichtiger Aspekt, anhand dessen ich zu der nachfolgenden Subgruppenanalyse komme, ist eine zu Grunde gelegte Mindestdauer. Bei 12 Studien wurde eine Mindestdauer von 1-6 Monaten vorausgesetzt, während derer die Müdigkeit bereits bestanden haben sollte. Zu beachten ist, dass einige Studien zwei Ergebnisgrößen ermittelt haben: sowohl die Zahl der Patienten, die insgesamt an Müdigkeit litt, als auch die Zahl der Müden, bei denen die Müdigkeit seit einer definierten Zeit bestand. Studien, die mehrere durch verschiedene Zeitkriterien definierte Häufigkeiten nennen, sind mit einem Stern gekennzeichnet. Die niedrigeren Werte ergeben sich bei der Untersuchung chronischer Müdigkeit. Ein Beispiel ist Cheol (2005), der ohne definierte Dauer eine Prävalenzrate von 29,6% feststellt. Bei der Betrachtung von Müdigkeit, die seit mindestens 6 Monaten besteht, reduziert sich die Zahl der „müden“ Patienten in seiner Studie auf 8,4%.

Des Weiteren ist auf die Formulierungen in den Fragebögen zu achten: Bei Mold (2006) soll der Patient angeben, ob er mehr oder weniger als einmal wöchentlich müde ist, was verständlicherweise ein hoher Anteil von 71,6% der Studienteilnehmer bejaht. Bei Kroenke (1988) wird nach Fatigue als „major problem“ gefragt, das heißt, es findet eine Selektion relativ schwerwiegender Müdigkeitssymptomatik statt. Die Prävalenzrate liegt entsprechend in einem niedrigen Bereich; ohne zusätzliche Kriterien gaben 23,8% der Patienten Müdigkeit als substantielles Problem an. Der zweite Ergebniswert von nur 8,8% ergab sich, wenn nur unklare Müdigkeitsfälle ermittelt wurden.

Zu bedenken sind unterschiedliche Studienpopulationen, weswegen ich bei der Subgruppenanalyse auch hier genauer differenziere. Der Großteil der Studien schloss Männer und Frauen ein, entweder aller Altersgruppen oder aber ab einem Mindestalter von 18 Jahren. Ein Teil der Studien befasst sich allerdings mit der Häufigkeit von Müdigkeit in bestimmten Bevölkerungsgruppen: Ausschließlich weiblich ist die Studienpopulation in den Studien von de Rijk (2000) (74,2% müde) und Goff (2004) (32,1% müde). Ausschließlich männlich ist die Studienpopulation in den Studien von Shiels (2004) (58,1% müde) und BaHamam (2008) (35,5 % müde). Die hohen Werte bei reinen Männerpopulationen überraschen auf den ersten Blick, da die meisten Studien mit gemischten Populationen konstatieren, dass Müdigkeit unter Frauen häufiger auftritt. Auch hier spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle, etwa die Formulierung der Frage. Bei BaHamam (2008) reichte es, wenn der Patient angab, einmal wöchentlich müde zu sein, um als „müde“ klassifiziert zu werden. Noch weiter fasste Shiels

(2004) die Beschwerde „Müdigkeit“, indem er fragte, ob das Symptom in den letzten 4 Wochen aufgetreten sei, sodass ein einmaliges Vorkommen innerhalb eines Monats genügt hätte. Unterschiedlich waren auch die Altersstrukturen der Studienteilnehmer. Besondere Einschränkungen gibt es bei Archbold (2002) und Mears (2004), die nur Kinder und Jugendliche untersuchten und verglichen mit den anderen Studien niedrige Prävalenzraten ermittelten (15,6% und 7.8%). Höhere Werte finden die beiden Studien, die nur über 60-jährige Patienten rekrutiert haben (Sha (2005): 55%, Reid (2006): 27,1%).

Methodische Heterogenität

Die Datenerhebung erfolgte in allen Studien prospektiv. Bei der Mehrheit der Studien (n=28) wurden die Praxisbesucher konsekutiv in die Studie aufgenommen. 22 der 38 Studien waren multizentrisch aufgebaut.

Einteilung nach Mindestdauer

Da die Studien, die Prävalenzraten für Müdigkeit bei systematischer Befragung ermittelt haben, recht verschiedene Ergebnisse liefern, unterteile ich die Studien in Subgruppen, um die Heterogenität zu reduzieren und sinnvolle klinische Aussagen treffen zu können.

3.3.4 Müdigkeit mit einer Mindestdauer von 6 Monaten

In der folgenden Subgruppe habe ich die Studien betrachtet, bei denen die Patienten systematisch nach Müdigkeit gefragt wurden und diese seit mindestens 6 Monaten bestanden haben musste, um als „müde“ eingestuft zu werden; es ging hier also um chronische Müdigkeit. Die Ergebnisse liegen deutlich im unteren Bereich des Spektrums der Prävalenzraten von Müdigkeit, sie reichen von 8,4% bis 27,2%. Der sehr hohe Wert von Bates (1993) stellt einen Ausreißer dar, auf den ich weiter unten eingehen werde. Das Prädiktionsintervall liegt zwischen 4,3% und 35,3%.

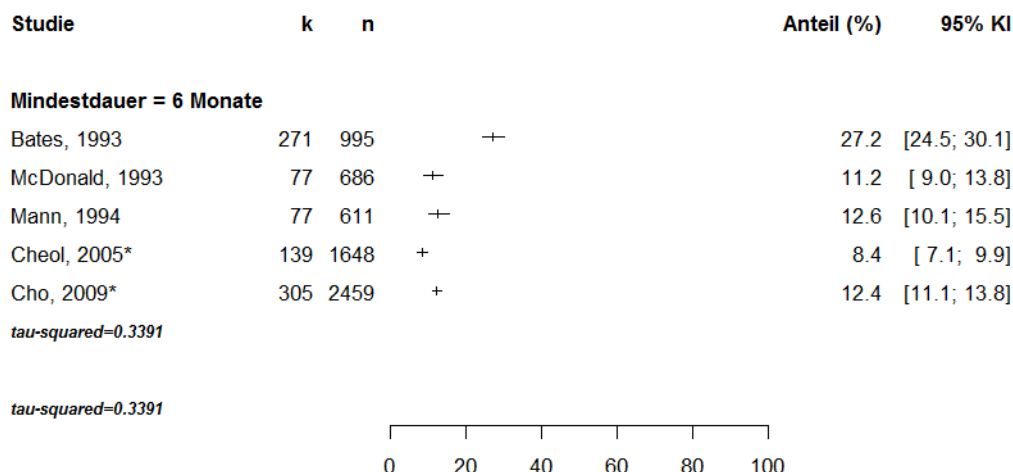


Abb. 6: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von seit mindestens 6 Monaten bestehender Müdigkeit

Klinische Heterogenität

Die Einstufungen „an Müdigkeit leidend“ und „nicht an Müdigkeit leidend“ erfolgten in 3 der 5 Studien mit Hilfe eines speziellen Fatigue Scores, für den ein Cut-Off-Wert bestand. Es wurden in den drei Studien jeweils unterschiedliche Skalen benutzt (Fatigue Score von Wessely und Powel, Chronic Fatigue Questionnaire, Fatigue Score von David). In den anderen beiden Studien (Bates (1993) und Cheol (2005)) wurden die Patienten mündlich befragt. Bei der Studie von Bates (1993) muss man die Frageformulierung beachten: “Have you felt unusual fatigue or loss of energy, either constantly or repeatedly, for at least the past six months?” Sowohl Kraftlosigkeit als auch Energiemangel werden hier als Müdigkeit gewertet. Des Weiteren muss die Müdigkeit nicht konstant oder meistens bestanden haben, sondern kann auch wiederholt während des letzten halben Jahres aufgetreten sein. Diese Formulierung könnte dazu geführt haben, dass auch nicht als chronisch einzuschätzende Fälle in die Kategorie der “chronisch Müden” fielen.

Bei der Altersstruktur hat Manns Studie (1994) die Besonderheit, dass nur Patienten im Alter von bis zu 45 Jahren eingeschlossen wurden.

Es wurden in allen Studien sowohl Männer als auch Frauen rekrutiert.

Methodische Heterogenität

Alle 5 Studien haben ein prospektives Design. Mit Ausnahme der Studie von Cheol (2005) wurden die Patienten konsekutiv rekrutiert. Die Studien von Cheol (2005) und Cho (2009) waren multizentrisch angelegt.

Quantitative Synthese

Ich habe eine Metaanalyse durchgeführt, wobei ich die Studie von Bates (1993) aufgrund der klinischen Unterschiede zu den anderen Studien nicht in den Pool aufgenommen habe. Methodisch sind die Studien hinlänglich ähnlich, sodass meiner Meinung nach eine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Die quantitative Synthese zeigt, dass die Effektschätzer der einzelnen Studien in einem relativ engen Bereich liegen, er erstreckt sich von 8,4% bis 12,6%. Der Gesamtpunktschätzer beträgt 11,0% mit einem Prädiktionsintervall von 7,6% bis 15,7%.

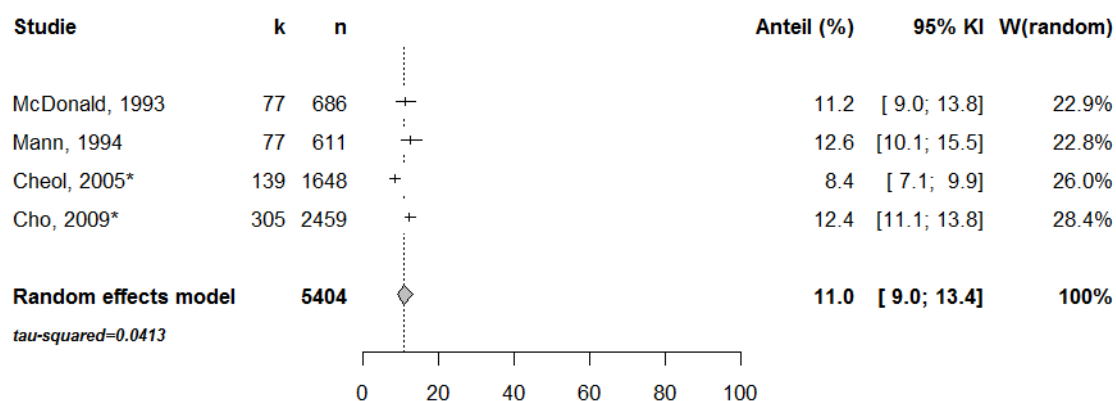


Abb. 7: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von seit mindestens 6 Monaten bestehender Müdigkeit und Gesamtschätzer basierend auf dem Random-Effects-Modell

3.3.5 Müdigkeit mit einer Minstdauer von 1-3 Monaten

Bei einer Selektion von Patienten, die seit mindestens 1-3 Monaten müde sind, reichen die Prozentanteile von 6,9% bis 29,6%. Das Prädiktionsintervall liegt zwischen 3,8% und 38,7%.

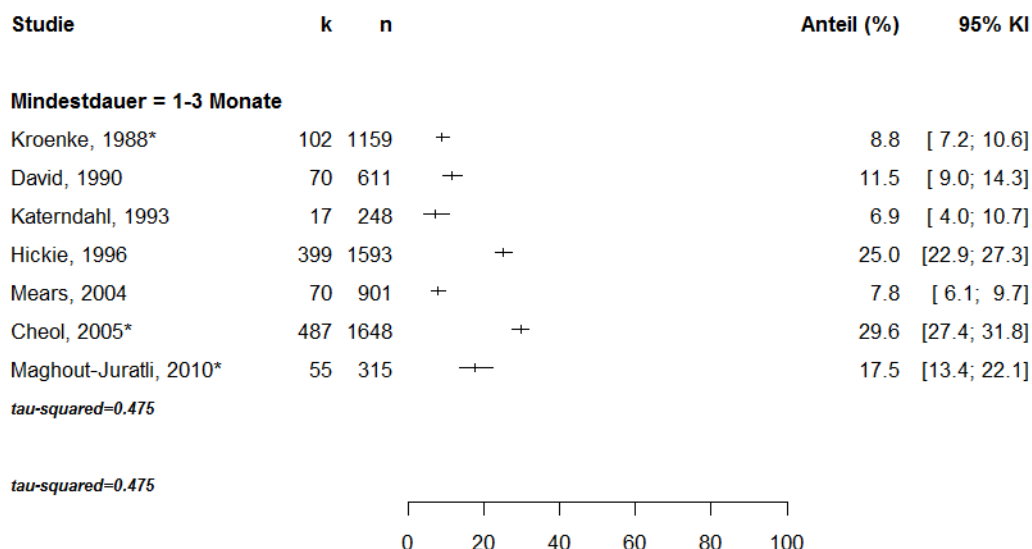


Abb. 8: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von seit mindestens 1-3 Monaten bestehender Müdigkeit

Klinische Heterogenität

Die festgelegte Mindestdauer unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien. Sie betrug 2 bzw. 3 Monate für 2 Studien, die im unteren Ergebnisfeld liegen (David (1990) mit 11,5% und Katerndahl (1993) mit 6,9%). Die anderen Studienleiter haben sich für eine Mindestdauer von einem Monat entschieden. Bei Kroenke (1988), der mit 8,8% auch eine niedrige Prävalenzrate ermittelt hat, wurden Patienten mit gravierender psychischer oder somatischer Erkrankung ausgeschlossen, um die Patienten mit zunächst unerklärter Müdigkeit zu detektieren. Bei allen anderen Studien wurden die Patienten unabhängig davon, ob eine Ursache für die Müdigkeit bekannt war oder vermutet werden konnte, eingeschlossen.

Mears, der mit 7,8% auch auf einen niedrigen Schätzer kommt, hat in seiner Studie nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Bei den anderen Studien wurden entweder Patienten aller Altersgruppen oder aber alle Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen.

In allen Studien wurden Studienteilnehmer männlichen und weiblichen Geschlechts rekrutiert.

Methodische Heterogenität

Alle Studien haben ein prospektives Design. Außer in Katerndahls Studie (1993) wurden die Patienten in allen Studien konsekutiv rekrutiert und mit Ausnahme der Studien von Katerndahl (1993) und David (1990) sind alle multizentrisch strukturiert.

3.3.6 Müdigkeit ohne vorausgesetzte Mindestdauer

Bei der Betrachtung aller Studien, bei denen die Studienteilnehmer systematisch nach Müdigkeit befragt wurden und keine Mindestdauer der Müdigkeit vorausgesetzt wurde ($n=29$), zeigt sich ein breit gestreutes Bild. Die sehr niedrigen Werte kommen allerdings nicht mehr vor, die Ergebnisse liegen alle über 15%.

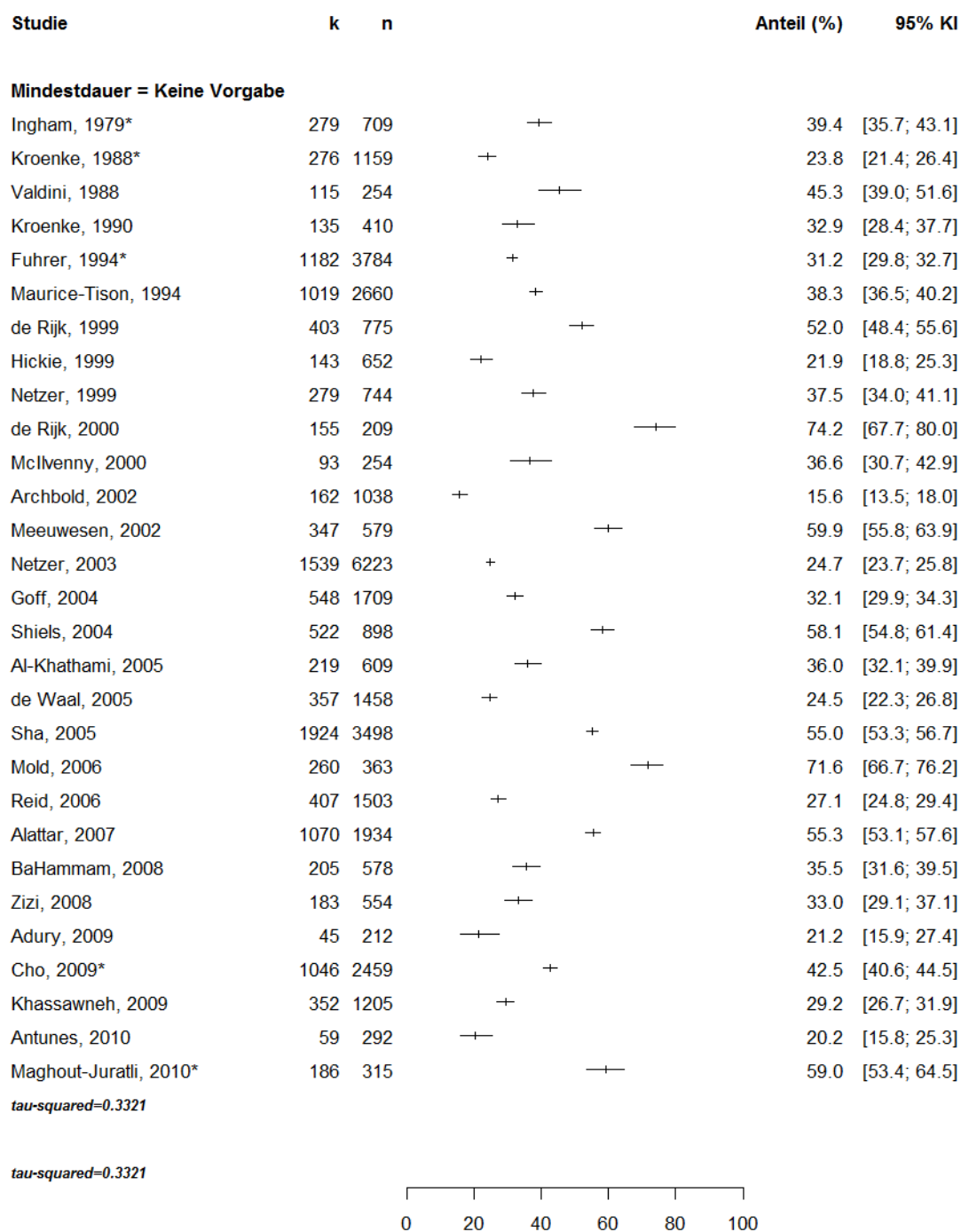


Abb. 9: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit bei systematischer Befragung ohne vorausgesetzte Mindestdauer

Um diese Gruppe weiter zu strukturieren, habe ich die methodische und klinische Heterogenität verursachenden Faktoren betrachtet. Im folgenden Forest Plot werden nur Studien aufgeführt, die eine umfassende Studienpopulation bezüglich des Geschlechts und der Altersgruppen abbilden. Ich habe 7 der 29 Studien ausgeschlossen, da in diesen entweder nur Männer, nur Frauen oder nur eng begrenzte Altersgruppen untersucht wurden. Man sieht, dass die Streuung etwas geringer ausfällt. Die Werte reichen von 20,2% bis 71,6% mit einem Prädiktionsintervall von 32,0-42,8%. Trotzdem ist keine ausreichende Homogenität gegeben, sodass die Durchführung einer quantitativen Synthese nicht sinnvoll ist.

Bei der Analyse zeigen sich trotz der Betrachtung einer klinisch relevanten Untergruppe noch diverse Unterschiede hinsichtlich klinischer und methodischer Merkmale. Ein wichtiger Aspekt ist die sich von Studie zu Studie unterscheidende Definition des weit gefassten Begriffs „Müdigkeit“ (siehe auch Kapitel 3.3.3, Klinische Heterogenität). Wie im Kapitel 3.3.3. aufgeführt, hat Mold (2006) Patienten niederschwellig als „müde“ definiert, was den relativ hohen Wert erklärt. In Meuwesens Studie (2002) ist das männliche Geschlecht zwar kein Ausschlusskriterium, jedoch ist die Studienpopulation zufällig zu zwei Dritteln weiblich. Da in der weiblichen Bevölkerung höhere Prävalenzraten für Müdigkeit beschrieben werden, könnte die Zusammensetzung der Studienpopulation ein Grund für den hohen Ergebniswert von 59,9% sein.

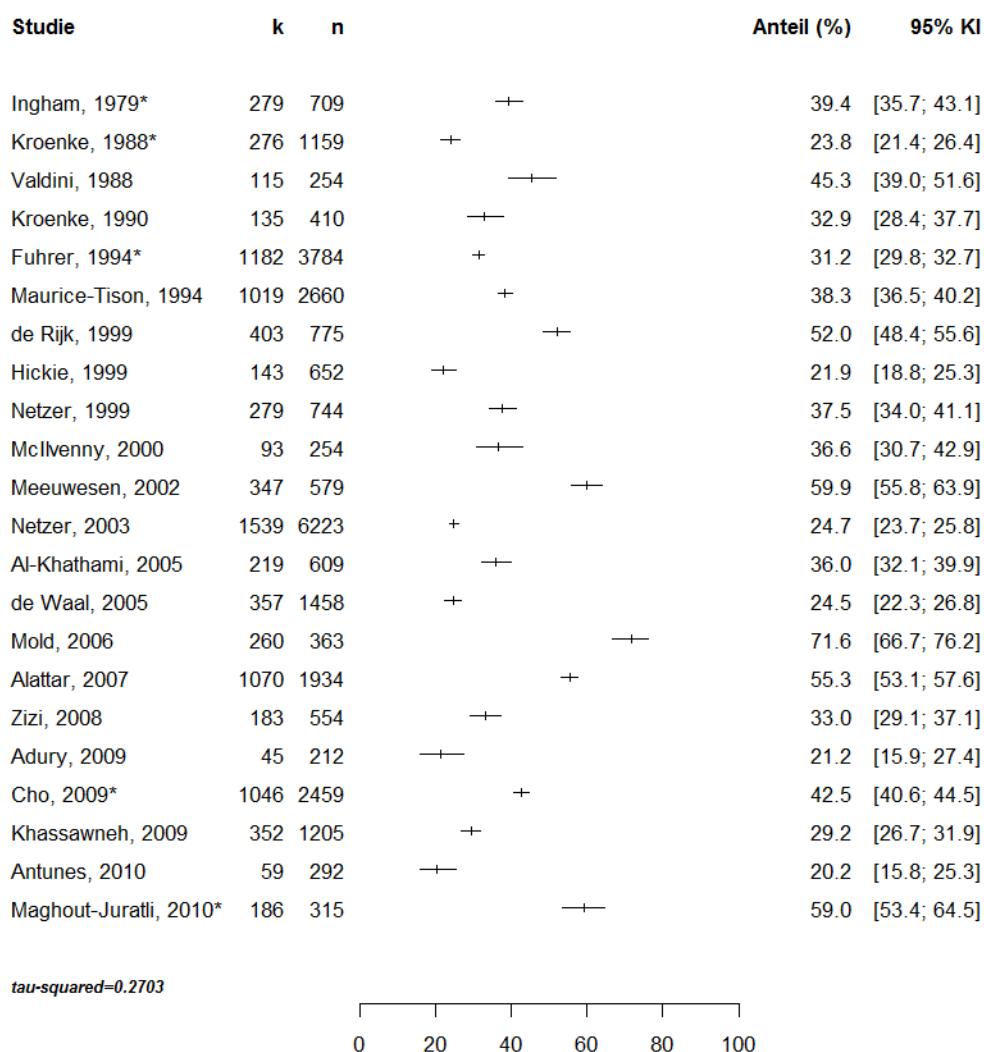


Abb. 10: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit bei systematischer Befragung, ohne vorausgesetzte Mindestdauer und mit einer umfassenden Studienpopulation (Erwachsene oder Personen aller Altersgruppen, Männer und Frauen)

3.3.7 Prävalenzraten von Müdigkeit in Studien mit anderen Bezugsgrößen

11 der 61 Studien haben Bezugsgrößen gewählt, die ihre Ergebnisse von den restlichen Studien abgrenzen und darum nicht in die quantitative Synthese mit einfließen konnten.

Es lassen sich zwei Arten von Studien in dieser Gruppe unterscheiden. Es gibt 7 Studien, die in Form von Postumfragen durchgeführt worden sind. In der Praxis registrierte Patienten wurden per Brief kontaktiert und aufgefordert, Fragebögen auszufüllen. Diese enthielten die Frage, ob der Patient unter Müdigkeit leide, je nach Studie auch durch einen Fatigue Score oder weitere Fragen zur Abklärung des Schweregrades ergänzt. Der Nenner ist in diesen Studien folglich nicht die Anzahl der Patientenkontakte pro Praxis bzw. Zeiteinheit, sondern die Anzahl der an der Briefumfrage teilnehmenden Patienten. Die Studienergebnisse sind im fol-

genden Forest Plot zu sehen. Zwei Studien sind nicht mit aufgeführt. Bei der Studie, die von Bruijnzeels 1998 in Neuseeland durchgeführt wurde, sind ausschließlich Kinder untersucht worden. Es wurde eine Prävalenzrate von Müdigkeit von 4,3% bei unter 15-Jährigen ermittelt. Die zweite Studie wurde von Aggarwal im Jahr 2006 in Großbritannien durchgeführt, sie bestimmte die Häufigkeit von chronischer Müdigkeit (Minstdauer 6 Monate) und kam zu einem Ergebniswert von 6,9%. Auch Pawlikowska (1994) nennt neben dem Anteil der Patienten, die generell angaben, an Müdigkeit zu leiden (37,9%), den Anteil derer, die schon seit mindestens 6 Monaten an Müdigkeit gelitten haben (18,3%). Die anderen Studien, die methodisch und klinisch besser vergleichbar sind, ermittelten recht hohe Häufigkeiten von 31,1% bis 57,0%.

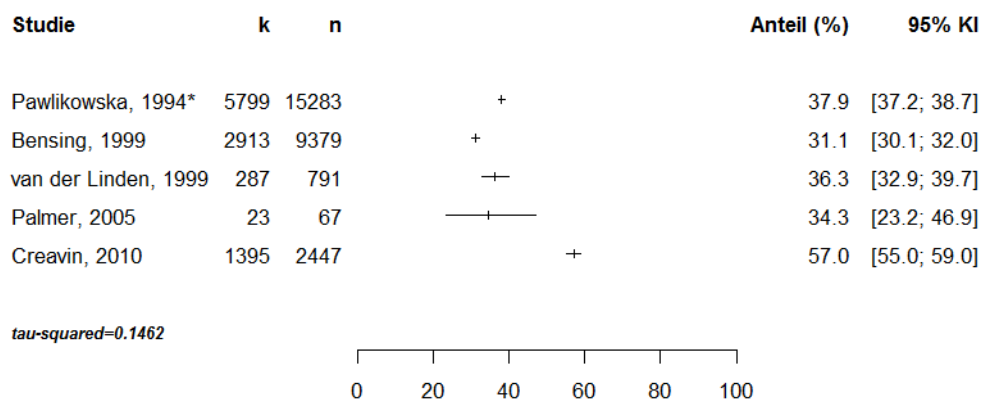


Abb. 11: In den Einzelstudien ermittelte Prävalenzraten von Müdigkeit per Postumfrage

Die anderen 3 Studien nahmen als Nenner (Bezugsgröße) bei der Prävalenzberechnung die Anzahl der eingeschriebenen Patienten der jeweiligen Arztpraxis/-praxen. Es wurde festgestellt, wie viele Patienten mit dem Beratungsanlass Müdigkeit ihren Hausarzt konsultierten, bezogen auf die Anzahl aller bei dieser Hausarztpraxis eingeschriebenen Patienten. Diese Studien kommen, wie man sich denken kann, zu deutlich niedrigeren Häufigkeiten als die zuvor präsentierten. Neben Patienten, die die Praxis aufsuchen, also zum Großteil irgendeine Beschwerde oder Krankheit haben, wurden Personen mit in den Nenner einbezogen, die den Arzt gar nicht aufsuchen, also keinen Beratungsanlass hatten. Drei der Studien liefern Prävalenzraten unter 3%: Sabes-Figuera (2010) (0,1%), Sugarman (1984) (2,0%) und Morrison (1990) (2,9%). Diese Studien sind vom Aufbau her vergleichbar. Bei ihnen geht es um Patienten mit Müdigkeit, deren Ursache beim initialen Arztbesuch unklar war. Patienten, die an einer somatischen oder psychischen Erkrankung litten, die nach Ansicht der Studienleiter der

Müdigkeit ursächlich hätte zu Grunde liegen können, wurden ausgeschlossen. Die Studie von Jerrett (1981) kommt auf eine Prävalenzrate von 14,5%, allerdings schloss er alle müden Patienten mit ein, unabhängig davon, ob eine Ursache für die Müdigkeit bereits bekannt war oder angenommen werden konnte oder nicht.

3.3.8 Abschließende Betrachtung

Müdigkeit ist eine häufige relevante Beschwerde in der Primärversorgung. Die Prävalenzangaben variieren zwischen den Studien mitunter stark. Es wurden Häufigkeiten von Müdigkeit als Hauptkonsultationsgrund von 2-8% ermittelt. Wenn Patienten als „Müdigkeitsfälle“ gewertet wurden, bei denen Müdigkeit den Haupt- oder Nebenberatungsanlass dargestellt hat, wurden erwartungsgemäß höhere Häufigkeiten zwischen 10-20% gefunden. Besonders hohe Schwankungen ergaben sich bei den Studien, bei denen die Patienten systematisch nach dem Vorliegen von Müdigkeit gefragt wurden. Diese Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich methodischer und klinischer Merkmale, vor allem die Art der Befragung und die Definition von Müdigkeit haben die Höhe der ermittelten Prävalenzraten beeinflusst. Die Ergebnismwerte reichen von 20-60%.

3.4 Ätiologie

Insgesamt beschäftigten sich 46 Studien mit der Ätiologie von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung. Um eine Systematik herzustellen, habe ich die Ergebnisse in fünf wichtige Ursachengruppen eingeteilt: Depression, Anämie, Malignom, gravierende somatische Ursachen und Chronisches Müdigkeitssyndrom. Studien, die keine Häufigkeiten zu einer dieser Fragestellungen liefern, tauchen in der statistischen Auswertung nicht auf, werden aber am Ende des Kapitels kurz gesondert beschrieben.

Eine besondere Schwierigkeit bei der Klärung der Ätiologie besteht darin, dass eine Kausalität zwischen Grunderkrankung und Symptom schwer zu beweisen ist. In einigen Studien bemühten sich die Ärzte, die Studienteilnehmer genauer zu betrachten und umfangreich nachzubeobachten, um die Hypothese einer Kausalität zu untermauern. Sinnvollerweise sollten die Studien jedem Patienten nur eine Ursachenkategorie zuordnen. Außerdem sollte, sofern es sich um eine behandelbare Erkrankung handelt, kontrolliert werden, ob die Müdigkeitssymptomatik nach Beseitigung der vermuteten Ursache verschwindet. Besondere Bedeutung hat auch die Einrichtung einer Kontrollgruppe, um die Häufigkeit der untersuchten Erkrankung mit einem nicht unter Müdigkeit leidendem Kollektiv zu vergleichen. Die beschriebenen

Maßnahmen wurden von vielen Studien nicht durchgeführt, sodass fraglich ist, ob es sich bei der somatischen bzw. psychischen Erkrankung um eine Komorbidität oder um die der Müdigkeit zugrunde liegende Ursache handelt. Auch bei extensiver Ursachensuche bleibt die Kausalität immer eine Annahme, die aus Hinweisen konstruiert, interpretiert und angenommen werden muss und nie direkt beweisbar ist (Hill 1965).

3.4.1 Anämie

16 Studien bestimmten den Anteil der müden Patienten, die eine Anämie hatten. Die ermittelten Anteile an Patienten mit Anämie unter den müden Patienten reichen von 0%-6,9% mit einem Prädiktionsintervall von 1,4% bis 4,6%.

Studie	k	n		Anteil (%)	95% KI
Morrell, 1972	4	58	—	6.9	[1.9; 16.7]
Morrison, 1980	1	176	+	0.6	[0.0; 3.1]
Jerrett, 1981	11	300	+	3.7	[1.8; 6.5]
Sugarman, 1984	2	118	+	1.7	[0.2; 6.0]
Knottnerus, 1986	2	174	+	1.1	[0.1; 4.1]
Kroenke, 1988	1	102	+	1.0	[0.0; 5.3]
Valdini, 1989	0	22	—	0.0	[0.0; 15.4]
Kirk, 1990	3	71	—	4.2	[0.9; 11.9]
Elnicki, 1992	1	52	—	1.9	[0.0; 10.3]
Bates, 1993	9	271	+	3.3	[1.5; 6.2]
Ridsdale, 1993	8	220	+	3.6	[1.6; 7.0]
Gialamas, 2003	3	342	+	0.9	[0.2; 2.5]
Kenter, 2003	340	10297	+	3.3	[3.0; 3.7]
Cheol, 2005	3	139	+	2.2	[0.4; 6.2]
Koch, 2009	3	296	+	1.0	[0.2; 2.9]
Nijrolder, 2009	9	571	+	1.6	[0.7; 3.0]

$\tau^2=0.0979$

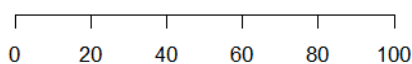


Abb. 12: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Anämie unter Müdigkeitspatienten

Es ist sinnvoll, Studien, bei denen Müdigkeit spontan vom Patienten als Beschwerde geäußert wurde, von solchen zu unterscheiden, bei denen Müdigkeit systematisch erfragt wurde. Im folgenden Forest Plot sind nur die 13 Studien vertreten, bei denen Müdigkeit von Patienten ohne systematische Nachfrage beklagt wurde. Es zeigt sich eine Streuung von 0%-6,9%, das Prädiktionsintervall erstreckt sich von 1,2%-5,0%.

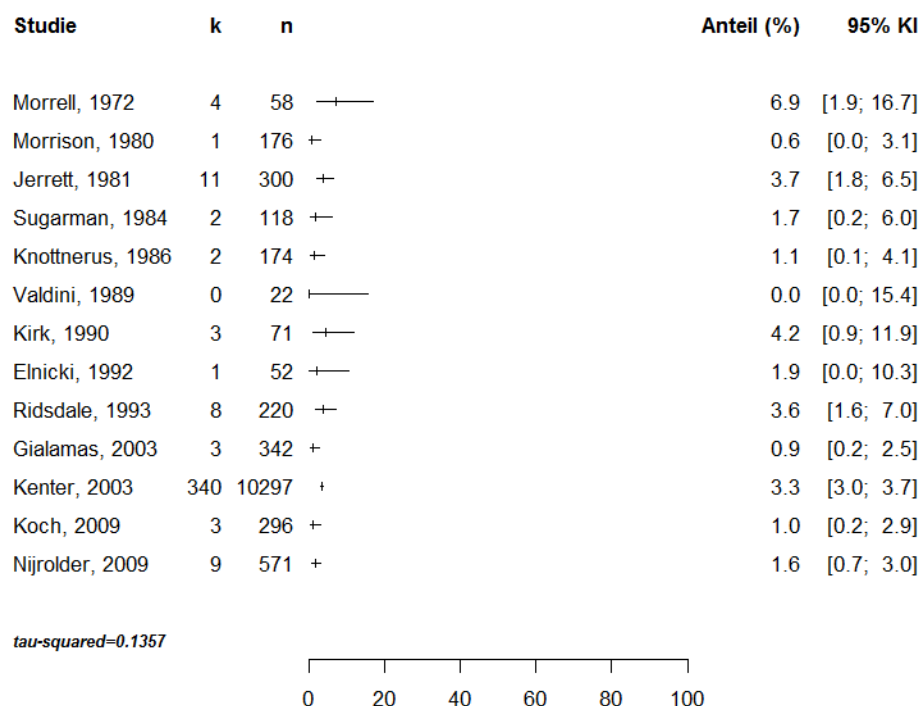


Abb. 13: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Anämie unter den Patienten, bei denen Müdigkeit das geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war

Klinische Heterogenität

Anämie ist definiert als Verminderung der Hämoglobinkonzentration bzw. des Hämokrits im Blut. Ab welchem Hämoglobinwert eine Anämie diagnostiziert werden kann, variiert leicht von Labor zu Labor, der Grenzwert beläuft sich aber im Allgemeinen bei Männern auf 13,0 g/dl (8,06 mmol/l) und bei Frauen auf 12 g/dl (7,44 mmol/l). Alternativ kann auch der Hämokrit betrachtet werden, der, wenn er unter 42% liegt, bei Männern eine Anämie anzeigt. Bei Frauen liegt die Grenze bei 38% (Herold 2012). Die Definition einer Anämie ist also eindeutig und beruht in allen Studien auf einem pathologischen Laborwert. Es wurden jedoch nicht bei allen Studien alle Studienteilnehmer einer Blutentnahme mit anschließender Laboranalyse des Bluts unterzogen. Bei 7 der 12 Studien wurde eine neue Untersuchung einheitlich durchgeführt. Folgende Studien haben das Blut jedes Patienten mit dem Symptom Müdigkeit untersucht: Jerrett (1981), Knottnerus (1986), Kroenke (1988), Valdini (1989), Kirk (1990), Ridsdale (1993), Cheol (2005), Koch (2009). Bei Morrell (1972), der einen sehr hohen Wert von 6,9% ermittelt, lag es im Ermessen des Arztes, welche Untersuchungen er bei den einzelnen Patienten durchführt.

Abzugrenzen sind Studien, bei denen nur unerklärte Müdigkeit, also solche, für die der Arzt initial keine Ursache nennen konnte, untersucht wurde. Dies war bei den im folgenden Forest

Plot dargestellten 6 Studien, bei denen Müdigkeit spontan berichtet wurde, der Fall. Die Werte reichen von 0%-1,9%. Ein Prädiktionsintervall wird von dem Statistikprogramm R für diese Werte nicht ermittelt aufgrund der niedrigen Anteile (unter 2%), der geringen Streuung und der kleinen Studienzahl.

Die Prozentwerte liegen verglichen mit der Gesamtgruppe im unteren Bereich. Dies kann man dadurch erklären, dass sich eine Anämie relativ schnell und kostengünstig diagnostizieren lässt, sodass bei vielen müden Patienten bei einem vorangegangenen Arztbesuch möglicherweise schon eine Anämie festgestellt wurde. Diese Patienten sind bei den Studien ausgeschlossen worden.

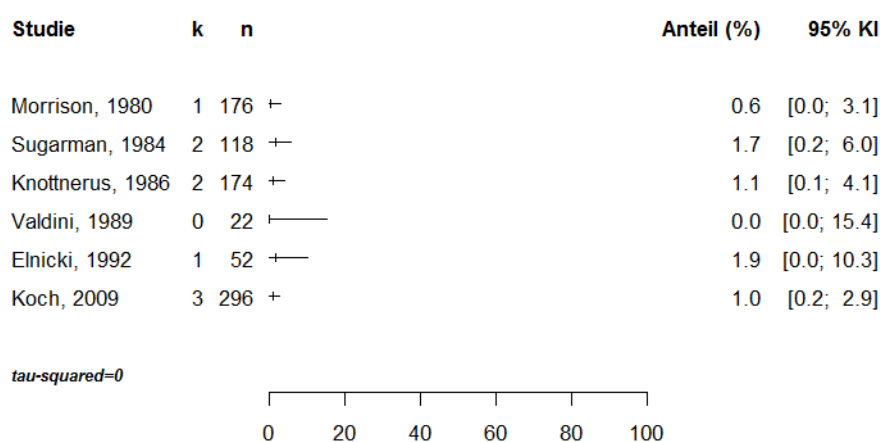


Abb. 14: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Anämie unter Patienten, bei denen Müdigkeit das geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war und bei denen zu Studienbeginn keine Ursache für die Müdigkeit bekannt war

Im folgenden Forest Plot sind die Studien aufgeführt, bei denen Müdigkeit das frei geklagte Symptom darstellte, aber sowohl erklärte als auch unerklärte Müdigkeitsfälle berücksichtigt worden sind. Die Werte liegen im Durchschnitt verständlicherweise höher als die Häufigkeiten von Anämie bei unerklärter Müdigkeit. Sie reichen von 0,9% bis 6,9%.

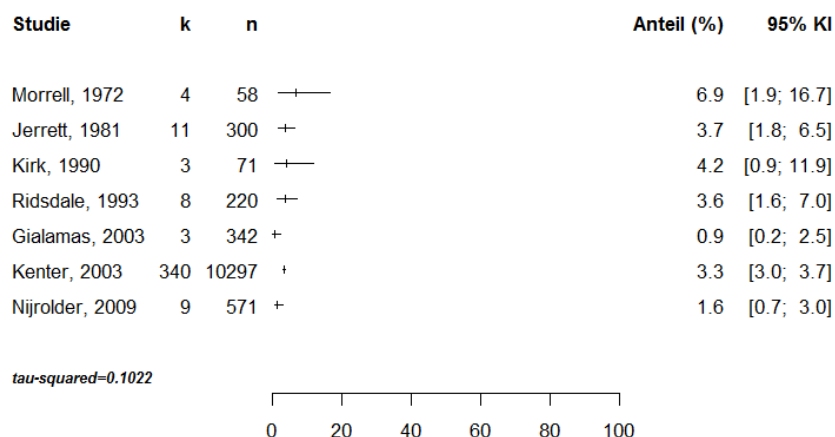


Abb. 15: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Anämie unter Patienten, bei denen Müdigkeit das geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war, unabhängig davon, ob zu Studienbeginn bereits eine Ursache für die Müdigkeit bekannt war

Auch die Definition der Müdigkeit ist bei den Studien (wie schon bei der Prävalenzbestimmung) unterschiedlich. Bei 3 Studien war Müdigkeit der Hauptberatungsanlass, bei 5 Studien Haupt- oder Nebenberatungsanlass, und bei 4 Studien wurde Müdigkeit spontan vom Patienten geäußert, es war aber unklar, ob sie auch Beratungsanlass war. Bei 4 Studien wurde die Zusatzbedingung gestellt, dass Müdigkeit als neues Symptom (d.h. kein Arztbesuch aufgrund der Beschwerde in einem bestimmten Zeitraum) aufgetreten sein musste.

Methodische Heterogenität

Die große Mehrzahl der Studien weist ein prospektives Studiendesign auf. Nur 2 Studien (Morrison (1980) und Sugarman (1984)) sind retrospektiv, und eine weitere Studie (Kenter (2003)) ist eine Registerstudie. Bei 10 der 16 Studien wurden die Patienten konsekutiv rekrutiert. 8 Studien sind multizentrisch durchgeführt worden.

Die Häufigkeit von Müdigkeit bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe wurde nur in den Studien von Knottnerus (1986) und Kroenke (1988) untersucht. Beide stellten fest, dass sich die Anteile der anämischen Patienten in Versuchs- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden.

Quantitative Synthese

Aufgrund der beschriebenen Heterogenität habe ich eine Einteilung in Subgruppen vorgenommen, um die Studiendaten statistisch zusammenzufassen. Zunächst habe ich die Studien, in denen Müdigkeit systematisch erfragt wurde, aus der Analyse ausgeschlossen. Außerdem handelt es sich im Folgenden um Studien, die Patienten unabhängig davon, ob die Ursache

bereits bekannt war oder beim initialen Arztbesuch gefunden wurde, eingeschlossen haben. Ich habe nur solche Studien verglichen, bei denen Müdigkeit Beratungsanlass war und die einen einheitlichen Referenzstandard hatten. Es ergibt sich ein Pool von 3 Studien, das Prädictionsintervall beläuft sich auf 1,3%-5,6%.

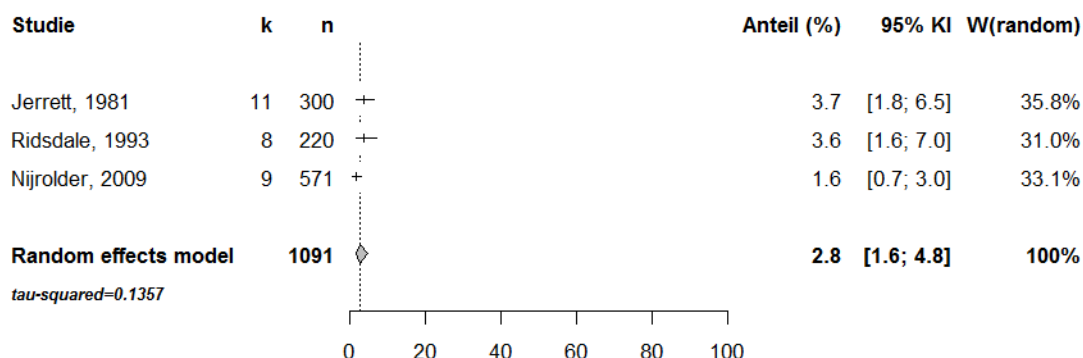


Abb. 16: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Anämie unter Müdigkeitspatienten

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Häufigkeit von Anämie unter müden Patienten abgesehen von einem Ausreißerwert bei allen Studien unter 5% liegt. Zu bedenken ist, dass in einem Großteil der Studien die Patienten nicht ausreichend nachbeobachtet wurden und die Müdigkeit nach Behandlung der Anämie nicht neu evaluiert wurde, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei der Anämie um eine Komorbidität gehandelt hat. Einige Studien (z.B. Kroenke (1988)) ordnen Patienten mehreren Ursachen zu, sodass die Kausalität umso mehr in Frage steht. Die beiden Studien, die eine Vergleichsgruppe hatten (Knottnerus (1986) und Kroenke (1988)), ermittelten keine signifikant höhere Häufigkeit von Anämie unter müden Patienten.

3.4.2 Malignom

Mit der sehr gravierenden Diagnose des Malignoms haben sich 6 Studien auseinandergesetzt. Diese Kategorie bezieht sich auf jede Art von maligner Neoplasie. Die Studien fanden Werte von 0,3% bis 3,0%, das Prädictionsintervall erstreckt sich von 0,5% bis 4,8%.

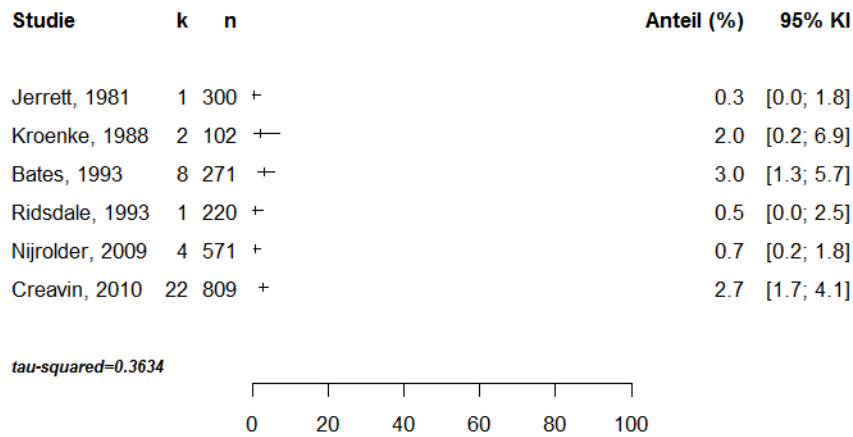


Abb. 17: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einem Malignom unter Müdigkeitspatienten

Wichtig ist auch hier zunächst die Unterscheidung von Studien, in deren Rahmen die Patienten systematisch nach Müdigkeit gefragt wurden, und Studien, bei denen die Müdigkeit vom Patienten selbstständig geklagt wurde. In der folgenden Grafik sind nur solche Studien aufgeführt, bei denen Müdigkeit ein geklagtes Symptom darstellte.

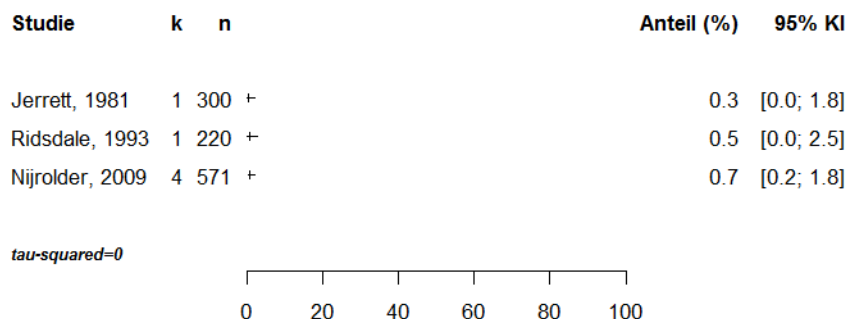


Abb. 18: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einem Malignom unter Patienten, bei denen Müdigkeit das geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war

Die Prozentwerte liegen sehr eng zusammen, alle unter 1%, mit einer Spannbreite von 0,3% bis 0,7%. Die absoluten Häufigkeiten sind sehr niedrig und somit nur begrenzt verlässlich.

Klinische Heterogenität

Für die Diagnostik eines Malignoms gibt es keine Studie, die bei allen müden Patienten ohne individuelle Indikation die gleichen umfassenden Untersuchungen durchgeführt hat, sondern die Diagnostik wurde nach Notwendigkeit erweitert. Bei den Studien von Ridsdale (1993) und Jerrett (1981) wurde ein Basisprogramm an Untersuchungen bei jedem Patienten durch-

geführt (Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutuntersuchung, Urinuntersuchung). Bei Nijrolder (2009) haben die Ärzte im Rahmen der klinischen Routine entschieden, welche Untersuchungen sie für indiziert hielten.

Müdigkeit war bei den Patienten in Ridsdales Studie der Hauptberatungsanlass, in den anderen beiden Haupt- oder Nebenberatungsanlass. Jerrett weist darauf hin, dass bei dem betroffenen Patienten, bei dem ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde, Dyspnoe als Symptom im Vordergrund stand. Müdigkeit wurde während des Arztgesprächs als weiteres Problem genannt. Zusatzbedingung für die Müdigkeit war bei Nijrolder, dass der Patient in den letzten 6 Monaten keinen Arzt wegen dieser Beschwerde aufgesucht hatte. Bei Ridsdale mussten die Patienten seit mindestens 2 Wochen unter Müdigkeit gelitten haben. Bei Jerrett gab es keine derartigen Einschränkungen.

Methodische Heterogenität

Alle drei Studien haben ein prospektives Studiendesign. Die Patienten wurden in der Studie von Jerrett konsekutiv rekrutiert. Bei den beiden niederländischen Studien (Ridsdale und Nijrolder) ist nicht explizit erwähnt, ob eine konsekutive Rekrutierung von Patienten stattgefunden hat. Die beiden Studien waren multizentrisch angelegt.

Eine Kontrollgruppe gab es in keiner dieser Studien. Um Vergleichswerte von Kontrollgruppen zu haben, kann man die Studien, bei denen Müdigkeit systematisch erfragt wurde, betrachten. Kroenke (1988) und Creavin (2010) haben geeignete Kontrollgruppen gebildet. Kroenke hat bei den Studienteilnehmern eine einheitliche und relativ umfangreiche somatische Diagnostik durchgeführt und die Patienten während einer Follow-Up-Periode von einem Jahr nachbeobachtet. In diesem Jahr entwickelte sich bei 2% der müden Patienten ein Karzinom ($n=2$) und bei 4% der Kontrollpatienten ($n=4$). Bei Creavin (2010) ist die Zahl der Malignomfälle bei den Patienten mit Symptom etwas höher (2,7% versus 1,7%), wobei die Studie allerdings erhebliche methodische Schwächen hat. Es handelt sich um eine Postumfrage, sodass die Zahlen ausschließlich auf Patientenangaben beruhen. Die Aussagekraft dieser Werte ist folglich beschränkt. Bei aller Vorsicht legen diese Daten jedoch nahe, dass kein kausaler Zusammenhang von Müdigkeit und maligner Erkrankung zu bestehen scheint.

Quantitative Synthese

Eine Metaanalyse habe ich mit den 3 Studien durchgeführt, bei denen die Müdigkeit spontan berichtet wurde. Sie weisen zwar wie oben beschrieben einige Unterschiede auf, lassen sich meiner Ansicht nach aber trotzdem gut vergleichen. Der Gesamtschätzer liegt bei 0,6%; ein

Prädiktionsintervall konnte aufgrund der wenigen Studien, ihrer starken Homogenität und der niedrigen Prozentzahlen nicht berechnet werden.

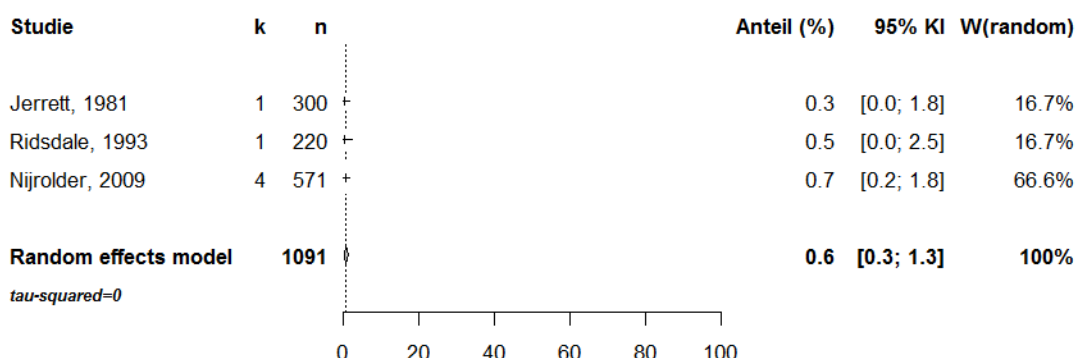


Abb. 19: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einem Malignom unter Müdigkeitspatienten und Gesamtschätzer basierend auf dem Random-Effects-Modell

Es zeigt sich, dass bei Patienten, die sich bei ihrem Hausarzt mit Müdigkeit vorstellen, sehr selten eine maligne Neoplasie zu Grunde liegt. Hinzu kommt, dass bei diesen Patienten in der Regel weitere Symptome neben der Müdigkeit bestehen.

Zunächst gehe ich auf die 3 Studien ein, bei denen Müdigkeit spontan vom Patienten geklagt worden ist. In Jerretts Studie (1981) wurde bei einem der unter Müdigkeit leidenden Studienteilnehmer ein Bronchialkarzinom diagnostiziert. In dieser Studie wie auch in den beiden anderen wurden sowohl Patienten mit geklärter als auch solche mit ungeklärter Müdigkeit eingeschlossen. Es wurden die Krankenakten durchgesehen, eine Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung und einige Standarduntersuchungen (Blutbild, Urinuntersuchung) bei allen Studienteilnehmern durchgeführt. Bei Bedarf wurde dieses diagnostische Programm durch zusätzliche Untersuchungen ergänzt. Bei dem Patienten mit dem Bronchialkarzinom war Müdigkeit kein Beratungsanlass, sondern er gab diese auf Nachfrage des Arztes an. Beratungsanlass sind laut Jerrett seit mehreren Monaten bestehender Husten und Dyspnoe gewesen. Die Standarduntersuchungen erwiesen sich nicht als sinnvoll. Jerrett kommt zu dem Schluss, dass Routineuntersuchungen bei Patienten mit Müdigkeit ohne zusätzliche Beschwerden und ohne Anhaltspunkte für eine gravierende somatische Erkrankung in der Anamnese oder bei der körperlichen Untersuchung nicht sinnvoll sind. Eine Kontrollgruppe ohne Symptom hat er nicht eingerichtet.

Ridsdale (1993) hat ein ähnliches Vorgehen wie Jerrett (1981) gewählt. Auch in ihrer Studie wurden Müdigkeitsfälle klarer und unklarer Genese betrachtet. Anamnese, Aktendurchsicht, mehrere Fragebögen und einige Standarduntersuchungen bildeten die Basis der Diagnosestel-

lung. Im Gegensatz zu Jerretts Studie musste Müdigkeit der Hauptberatungsanlass der Patienten gewesen sein und seit mindestens 2 Wochen bestanden haben. In dieser Studie wurde bei einem Patienten eine Karzinose, also ein diffus metastasierter Tumor, festgestellt. Die Autorin berichtet, dass diese Diagnose aufgrund der Untersuchungen gestellt werden konnte; es handelte sich folglich um die Erstdiagnose. Sie beschreibt jedoch nicht, ob bei dem Patienten neben der Müdigkeit andere Symptome bestanden hatten. Eine Vergleichsgruppe ohne das Symptom Müdigkeit existierte zwar, aber die Häufigkeit von malignen Erkrankungen in dieser wird in der Publikation nicht genannt.

Nijrolder (2009) hat Patienten mit Müdigkeit als Beratungsanlass ein Jahr lang verfolgt. Die Patienten mussten zu 4 Zeitpunkten einen Gesundheitsfragebogen ausfüllen, und die Krankenakte mit Befunden und neuen Diagnosen wurde nach einem Jahr ausgewertet. Es blieb den behandelnden Ärzten überlassen, welche Untersuchungen sie bei den einzelnen Patienten durchführten. Wie in den beiden anderen Studien wurden auch bei Nijrolder (2009) Müdigkeitspatienten unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen in die Erhebung eingeschlossen. Bei vier Patienten wurde während des Follow-Up-Jahres eine maligne Erkrankung diagnostiziert (ein Blasenkarzinom, eine Leukämie, ein malignes Melanom und ein Kolonkarzinom). Details zu den Beschwerden der Patienten und zu der Art der Diagnosestellung werden in der Arbeit nicht genannt. Ein weiterer Mangel ist, dass es keine Kontrollgruppe gab. Problematisch ist auch, dass einem Patienten mehrere Erkrankungen zugeordnet werden konnten, sodass man an einem kausalen Zusammenhang zwischen Symptom und diagnostizierter Erkrankung im Einzelfall zweifeln kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Malignom selten bei Patienten mit dem Symptom Müdigkeit in der Primärversorgung diagnostiziert wird. Im Regelfall bestehen bei den Patienten, bei denen erstmals ein Malignom diagnostiziert wird, neben der Müdigkeit weitere Beschwerden.

3.4.3 Gravierende somatische Ursachen

In dieser Kategorie habe ich gravierende, behandlungsbedürftige Erkrankungen, die mutmaßlich mit Müdigkeit in Zusammenhang stehen, zusammengefasst. Dabei handelt es sich beispielsweise um endokrinologische Krankheitsbilder (z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus) oder schwere Herz-/Lungen-/Lebererkrankungen wie Herzinsuffizienz, COPD, Leberzirrhose oder Hepatitis. Auch Anämie und Malignome, die ich in den vorangegangenen Kapiteln schon gesondert betrachtet habe, gehören in diese Sammelkategorie. Einfache akute oder sub-

akute Infektionen wie Sinusitis und Mononukleose habe ich an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Wenn ein Autor die Häufigkeit von somatischen bzw. physischen Ursachen insgesamt nannte, ohne die einzelnen Erkrankungen aufzuführen, habe ich die Zahlen für diese Kategorie nicht eingeschlossen. Diese Studien wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Es musste für mich transparent sein, welche Erkrankungen der Autor genau untersucht hat, um zu bewerten, ob es sich dabei für mein Verständnis um gravierende somatische Ursachen gehandelt hat.

Im folgenden Forest Plot sieht man eine Übersicht der 16 Studien, die Kenngrößen zur Häufigkeit von gravierenden somatischen Ursachen von Müdigkeit geliefert haben. Um die klinische Heterogenität zu vermindern, habe ich eine Einteilung in 3 Gruppen vorgenommen.

Die erste Gruppe umfasst Studien, bei denen unabhängig davon, ob eine Ätiologie für die Müdigkeit primär bekannt war oder nicht, die Ursachenhäufigkeiten genannt werden. Wenn bei einem Patienten beispielsweise eine Anämie vorbeschrieben war, so wurde der Patient in die Studie eingeschlossen und die Anämie als gravierende somatische Ursache gewertet. Andererseits wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen bis zu dem Zeitpunkt keine Erkrankung bekannt war, die die Müdigkeit hätte erklären können. Die Ermittlung der Ursache erfolgte unter anderem anhand neuer Untersuchungen. Die Werte liegen zwischen 3,5% und 32,4% mit einem Prädiktionsintervall von 2,7% bis 53,2 %. Auf die Gründe für die starke Streuung gehe ich in der Heterogenitätsanalyse detailliert ein.

Die zweite Gruppe wird von Studien gebildet, bei denen ebenfalls alle müden Patienten unabhängig von der Kenntnis einer Ursache für die Müdigkeit eingeschlossen wurden. Die Häufigkeiten von gravierenden Erkrankungen bei Patienten mit der Beschwerde Müdigkeit beruhen allerdings ausschließlich auf Patientenangaben. Die Patienten, die an Müdigkeit litten, sollten in einem zweiten Schritt angeben, welche körperlichen Erkrankungen bei ihnen bekannt sind. Die Häufigkeiten reichen von 34,2% bis 44,6% mit einem Prädiktionsintervall von 31,9% bis 46,8%.

Die dritte Gruppe setzt sich aus Studien zusammen, bei denen nur Patienten eingeschlossen wurden, für deren Müdigkeitssymptomatik zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine Ursache bekannt war. Die Punktschätzer reichen von 3,4% bis 38,5%. Das Prädiktionsintervall liegt zwischen 1,6% und 45,1%.

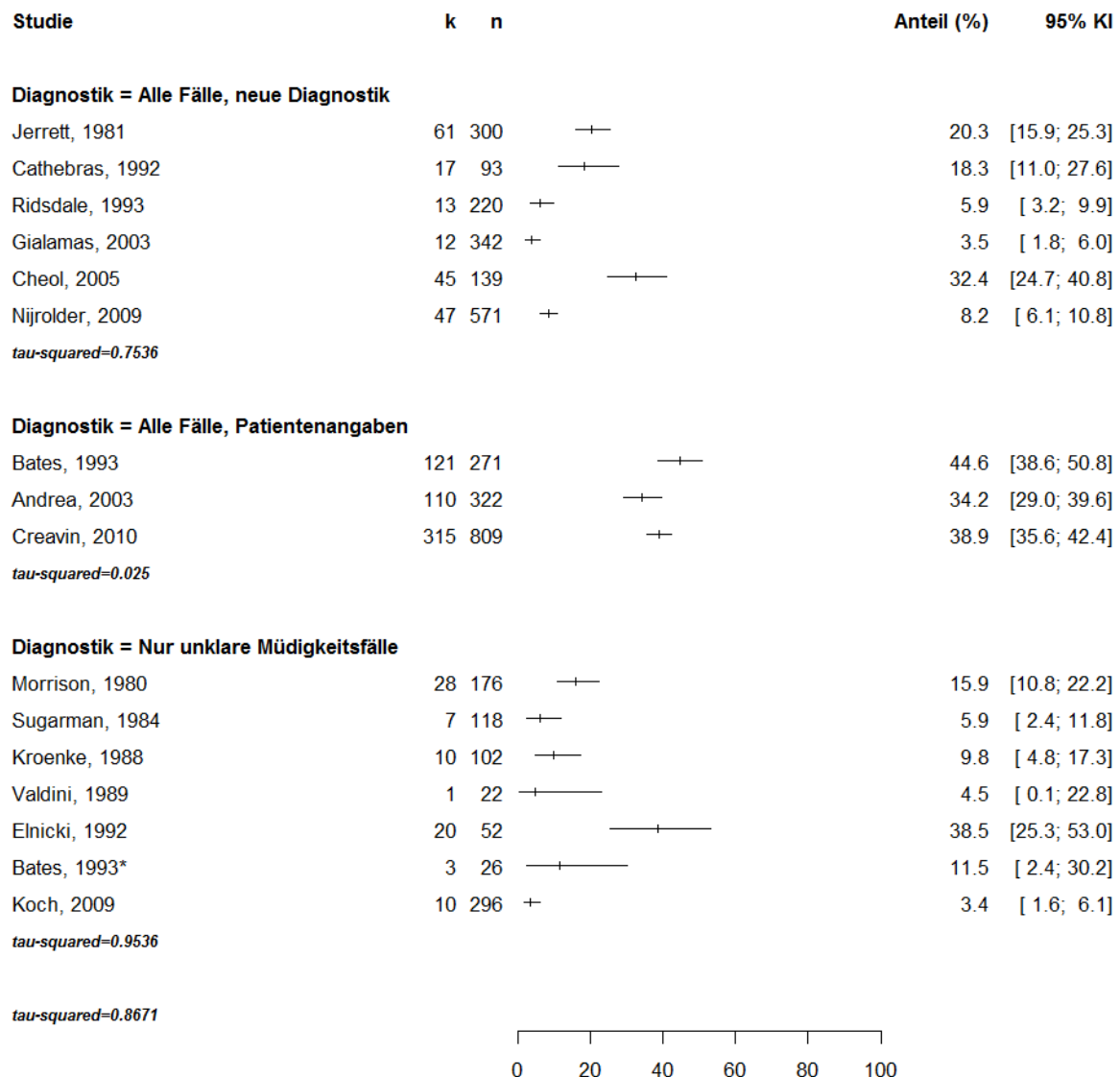


Abb. 20: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer gravierenden somatischen Erkrankung unter Müdigkeitspatienten; Studien unterteilt in Subgruppen, die auf dem Referenzstandard und der Kenntnis der Ätiologie bei Studienbeginn basieren

Im Folgenden werde ich ausschließlich die 11 der 16 Studien betrachten, bei denen die Müdigkeit eine geklagte Beschwerde darstellte. In der Gruppe von Studien, die eine neue Diagnostik betrieben haben, ergaben sich 3 recht niedrige Häufigkeiten von 3,5% bis 8,2%. Die 3 anderen Studien beschreiben wesentlich höhere Häufigkeiten von 18,3% und 32,4%. Das Prädiktionsintervall erstreckt sich von 2,3% bis 32,4%.

In der Gruppe von Studien, die auf Patientenangaben beruhen, bleibt nur eine Studie, mit einer erwartungsgemäß hohen Häufigkeit von 34,2%.

Bei den Studien, die nur unklare Müdigkeitsfälle betrachtet haben, sieht man 3 im niedrigen einstelligen Prozentbereich von 3,4% bis 5,9% und 2 Studien, die höhere Werte von 15,9%

und sogar 38,5% nennen. Das Prädiktionsintervall ist mit einer Spannbreite von 1,1% bis 53,0% entsprechend weit.

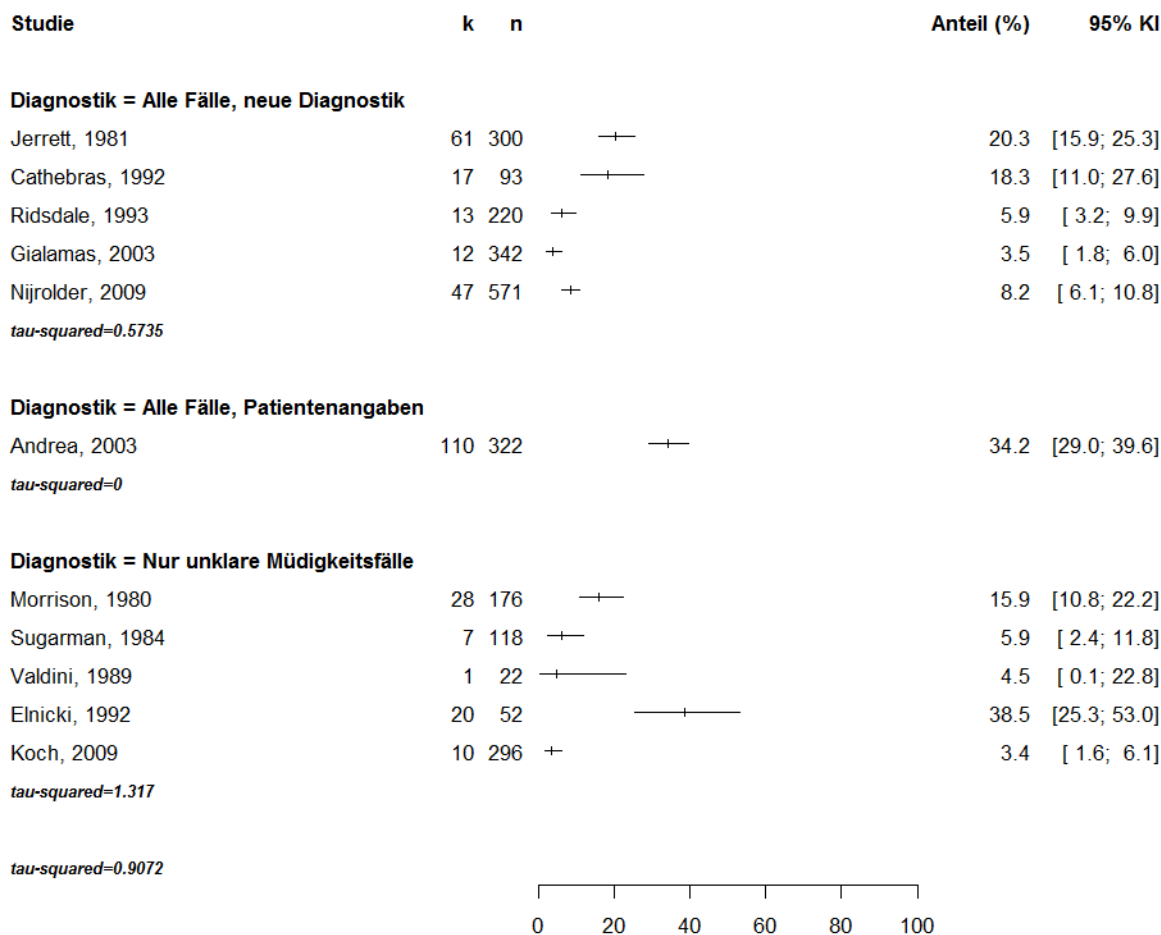


Abb. 21: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer gravierenden somatischen Erkrankung unter Patienten mit spontan geklagter nicht systematisch erfragter Müdigkeit; Studien unterteilt in Subgruppen, die auf dem Referenzstandard und der Kenntnis der Ätiologie bei Studienbeginn basieren

Klinische Heterogenität

Zunächst entstand eine deutliche Heterogenität durch die Entscheidung, ob alle müden Patienten untersucht wurden oder nur solche, bei denen initial keine zu Grunde liegende Ursache genannt werden konnte. Diese beiden Fragestellungen habe ich als zwei unterschiedliche Subgruppen präsentiert. Außerdem habe ich die Studie, die die Ursachenforschung nur anhand von Patientenangaben durchgeführt hat, gesondert aufgeführt. Diese Studie von Andrea (2003) fand einen hohen Wert von 34,2%. Dieser ist jedoch wenig aussagekräftig, da in dem Studiendesign die Patienten eine Auflistung von 19 chronischen Erkrankungen (z.B. Stoffwechselstörungen, onkologische Erkrankungen, Schlaganfälle) erhalten haben und die Er-

krankungen, von denen sie betroffen waren, markieren sollten. Diese Angaben blieben ungeprüft. Es wurden auch keine weiteren Maßnahmen getroffen, um sicherzustellen, dass die Erkrankungen Ursache der Müdigkeit waren, sodass es sich vielmehr um Komorbiditäten gehandelt haben dürfte.

Innerhalb der anderen beiden Gruppen gibt es entscheidende Unterschiede, die zur Heterogenität beitragen. Wichtig ist die Entscheidung, welche Erkrankungen als somatisch gravierende Ursachen für Müdigkeit zugelassen werden. Ich habe zwar eine Definition für mich getroffen, problematisch ist aber, dass die Autoren teilweise nicht explizit alle Erkrankungen nannten, die sie untersucht haben. Cathebras (1992), der mit 18,3% einen hohen Anteil an gravierenden somatischen Ursachen fand, stellte bei 4 Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung fest und bei 6 Patienten medizinische Probleme durch Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Vielleicht handelte es sich hierbei um ernsthafte körperliche Beeinträchtigungen, sicher kann man sich dessen jedoch nicht sein. Auch stellt sich die grundsätzliche Frage, welche Erkrankungen man für Müdigkeit verantwortlich machen kann. Bei einigen Störungen wie Hypothyreose oder malignen Erkrankungen gibt es einen allgemeinen Konsens darüber, dass sie Müdigkeit bedingen können. Bei vielen anderen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, COPD etc. ist unklar, ob sie überhaupt Müdigkeit verursachen. Die Entscheidung, wie weit der Studienleiter oder Autor den Pool an Ursachen fasst, hat folglich Einfluss auf den Schätzer. Neben Cathebras (1992) werteten auch Jerrett (1981) und Elnicki (1992), die beide ebenfalls hohe Häufigkeiten ermittelten, mehr Erkrankungen als ursächlich für Müdigkeit als einige ihrer Kollegen. Bei Elnicki muss man auch bedenken, dass er eine kleine Fallzahl ($n=52$) untersucht hat, sodass durch Zufallseffekte vermutlich eine relativ morbidere Studienpopulation erfasst wurde.

Cathebras (1992) ließ Mehrfachnennungen zu, die er nicht im Detail aufschlüsselte. Dies könnte zu einer Überschätzung der Häufigkeiten geführt haben.

Entscheidend ist auch der gewählte Referenzstandard. In der ersten Gruppe wurde meist eine Kombination aus Aktendurchsicht, Anamnese und neuer Diagnostik gewählt. Bei einigen Studien wie beispielsweise bei Cathebras (1992) und Nijrolder (2009) war kein diagnostischer Pfad vorgegeben. In diesen beiden Studien wurden die dokumentierten Arztbesuche der müden Patienten während eines Jahres ausgewertet und die Gesamtheit an gestellten Diagnosen und durchgeführten Untersuchungen wurde analysiert und beurteilt. Ähnlich ging auch Sugarman (1984) vor, der die Patientenakteneinträge in einer Nachbeobachtungsphase von 6 Monaten betrachtete. Auch Morrison (1980) bestimmte die Diagnose der Müdigkeitspatienten anhand der Aktendokumentation. Bei ihm war das Design retrospektiv und es ging ihm um Krankheitsepisoden, die unter Begriffen wie „Müdigkeit“, „Fatigue“ auftauchten, d.h. der

behandelnde Arzt konnte die Müdigkeit zu Beginn keiner konkreten Ursache zuordnen. Bei diesem Vorgehen war die Diagnosefindung nicht standardisiert, sondern sie wurde dem behandelnden Arzt überlassen. Viele Studien wählten ein anderes Vorgehen. Bei 5 Studien (Jerrett (1981), Ridsdale (1993), Valdini (1989), Elnicki (1992), Koch (2009)) wurden vom Studienprotokoll vorgegebene neue Untersuchungen durchgeführt. Diese umfassten in der Regel Blut- und Uruntersuchungen sowie weitere diagnostische Verfahren, wenn indiziert. Meistens wurden jedoch zusätzlich die Akten durchgesehen, sodass die Einordnung auf der Basis von mehr Informationen erfolgen konnte.

Auch bei dieser Fragestellung ist wieder wichtig, welche Art von müden Patienten die Studienpopulation bildete. Bei 3 Studien war Müdigkeit der Hauptberatungsanlass (Elnicki (1992), Ridsdale (1993) und Nijrolder (2009)). Bei 5 Studien war Müdigkeit Haupt- oder Nebenberatungsanlass (Jerrett (1981), Valdini (1989), Cathebras (1992), Andrea (2009), Koch (2009)). Bei den übrigen 3 Studien ist unklar, ob Müdigkeit Beratungsanlass war oder zusätzlich zum eigentlichen Beratungsanlass vom Patienten angesprochen wurde.

Valdini (1989) hat eine Mindestdauer der unklaren Müdigkeit von einem Jahr vorausgesetzt, was auch zu dem relativ niedrigen Wert von 4,5% passt, da bei keinem der Patienten in dem Jahr eine Diagnose gefunden worden ist. Die anderen Studien gaben keine Mindestdauer vor.

Bei allen Studien wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Die Studienpopulation von Andrea (2003) war speziell, da hier nur aktiv arbeitende Angestellte verschiedener Firmen von dem zuständigen Allgemeinmediziner untersucht wurden. Die Studie unterscheidet sich wie schon beschrieben in vielerlei Hinsicht von den anderen und muss dementsprechend gesondert bewertet werden.

Methodische Heterogenität

Der Großteil der Studien hat ein prospektives Design (n=8). 3 Studien sind retrospektiv durchgeführt worden: Morrison (1980), Sugarman (1984) und Gialamas (2003). In 6 der 12 Studien sind die Studienteilnehmer konsekutiv rekrutiert worden. 5 Studien waren multizentrisch angelegt.

2 Studien hatten eine Kontrollgruppe. Die Studie von Andrea (2003) weicht, wie bereits berichtet, deutlich von den anderen Studien ab, vor allem aufgrund der Tatsache, dass die Ätiologiebewertung ausschließlich auf Selbstauskünften der Patienten beruhte. Im Vergleich zu den 34,2% der müden Patienten, die angaben, an mindestens einer in der Liste aufgeführten chronischen Erkrankung zu leiden, gaben dies nur 24,8% der Kontrollgruppe an. Da die Diagnosen jedoch nicht überprüft wurden, bleibt unklar, ob die müden Patienten wirklich häufi-

ger schwere Erkrankungen hatten oder ob das subjektive Leiden unter der Müdigkeit die Auskunftsbereitschaft und den Kenntnisstand über eigene Erkrankungen stark gefördert hat. Abgesehen davon kann es sich hier um Ursachen für Müdigkeit oder um neben der Müdigkeit bestehende Komorbiditäten gehandelt haben.

Cathebras (1992) hat die organischen Ursachen nicht standardisiert erforscht, sondern das Urteil dem behandelnden Arzt überlassen. Er konnte keine Unterschiede in der Häufigkeit gravierender somatischer Erkrankungen von „müden“ und „nicht müden“ Patienten feststellen. Detaillierte Daten zu Komorbiditäten der Kontrollgruppe lieferte er aber nicht. Kroenke (1988) hat Müdigkeit systematisch erfragt und taucht deshalb nur in der ersten Grafik auf. Er hatte allerdings einen gut durchdachten Ansatz, um die Ursachen von Müdigkeit zu analysieren. In seiner Studie wurde den Müdigkeitspatienten eine Kontrollgruppe von 26 Patienten gegenübergestellt. Es ging um Patienten mit bis zum Studienbeginn ungeklärter Müdigkeit, die seit mindestens einem Monat bestanden hatte. Müdigkeit musste ein wesentliches Problem für den Einzelnen darstellen. Die Studienteilnehmer wurden dann einer umfangreichen diagnostischen Prozedur unterzogen. Zur somatischen Abklärung gehörten eine Blutanalyse mit Blutbild, 20 Parameter der klinischen Chemie (unter anderem Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte) Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Röntgen des Thorax, EBV-Schnelltest und 3 Hämocultuntersuchungen. Auch bei den Kontrollpatienten wurden sämtliche Untersuchungen durchgeführt. Nach den Untersuchungen zu Studienbeginn folgte eine Follow-Up-Zeit von einem Jahr. Die Patienten wurden nach 6 und nach 12 Monaten per Post kontaktiert. Sie wurden aufgefordert anzugeben, ob sich die Müdigkeitssymptomatik gebessert hat, und sie sollten 2 Fatigue Scores durchführen. Außerdem wurde in der elektronischen Praxisdokumentation überprüft, ob der Patient im vergangenen Jahr den Arzt aufgesucht hatte. Wenn dies der Fall war, wurde die Arztdokumentation durchgesehen. Ergebnisse der Studie waren die folgenden: Es fanden sich keine höheren Häufigkeiten gravierender somatischer Erkrankungen in der Müdigkeitsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Laborbefunde unterschieden sich nicht signifikant voneinander, abgesehen davon, dass mehr müde Patienten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit hatten (12% versus 4%). Nur bei 3 der 12 Müdigkeitspatienten mit erhöhter BSG konnte eine Infektion als Ursache gefunden werden. Bei den anderen blieben die Gründe für die Erhöhung unklar. Bei 4 Müdigkeitspatienten (3,9%) wurden erhöhte TSH-Werte festgestellt, die bei ausführlicherer Investigation mit einer subklinischen Hypothyreose vereinbar waren. Unter der Substitutionstherapie kam es zu einer Normalisierung der TSH-Werte, nicht jedoch zu einer Verbesserung der Müdigkeitssymptomatik. Übrigens wies auch in der Kontrollgruppe ein Patient (3,8%) erhöhte TSH-Werte auf. Anä-

mie, Diabetes und Malignome waren bei den müden Patienten nicht häufiger als in der Kontrollgruppe. Aufwendige und womöglich invasive Diagnostik scheint somit bei der alleinigen Beschwerde „Müdigkeit“ in der Primärversorgung nicht berechtigt.

Quantitative Synthese

Aufgrund von methodischer und klinischer Homogenität habe ich 3 Studien, die sich mit unklarer Müdigkeit befassen, in die Metaanalyse einbezogen. Aus dieser Gruppe wurden also 2 Studien aussortiert. Die Studie von Elnicki (1992) zeigt einen hohen Ausreißerwert, möglicherweise bedingt durch eine großzügige Einbeziehung vieler Erkrankungen als Ursache für Müdigkeit, wie oben beschrieben. Des Weiteren hat die Studie eine kleine Fallzahl. Auch gewinnt man den Eindruck einer vorgefassten Meinung des Autors, der zeigen wollte, dass einfache Laboruntersuchungen bei vielen Müdigkeitspatienten zur Erfassung der Ursache der Müdigkeit führen. Ebenso habe ich die Studie von Morrison (1980) nicht berücksichtigt, da sie sich methodisch durch das retrospektive Design von den anderen Studien unterscheidet.

Die 3 in den Pool einfließenden Studien stellten Häufigkeiten von 3,4% bis 5,9% fest.

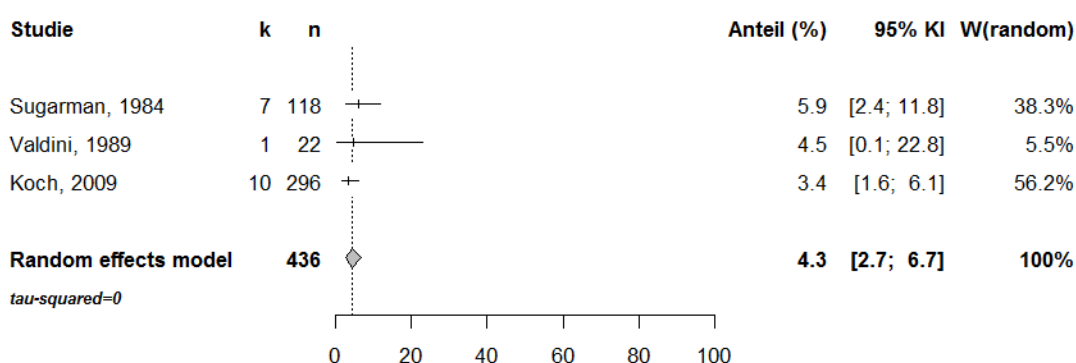


Abb. 22: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer gravierenden somatischen Erkrankung unter Müdigkeitspatienten, bei denen die Ätiologie der Müdigkeit zu Studienbeginn unklar war

3.4.4 Depression

Die Häufigkeit von Depressionen unter Patienten in der Primärversorgung mit dem Symptom Müdigkeit haben 26 Studien bestimmt. Die ermittelten Werte reichen von 1,8% bis 76,7% und streuen somit deutlich. Diese Streuung begründet sich in starken Unterschieden bezüglich klinischer und methodischer Merkmale. Ich habe eine Unterteilung in 3 Subgruppen vorgenommen, die ich während der ganzen folgenden Analyse getrennt betrachte. Die Einteilung

erfolgt nach dem Referenzstandard, also der Methode, mit der die Diagnose einer Depression gestellt wurde. In der ersten Gruppe erfolgte sie im Rahmen der klinischen Routine. Bei diesen Studien wurde kein diagnostischer Pfad vorgegeben, sondern die Allgemeinmediziner haben im Laufe der ärztlichen Behandlung die Diagnose gestellt. Außerdem konnte die Diagnose in der Vergangenheit gestellt worden sein, d.h. ein anderer Arzt war zu dieser Entscheidung gelangt. Bei der zweiten Gruppe wurde ein standardisiertes Screening durchgeführt. Die Patienten wurden also gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, und anhand des erzielten Wertes wurden die depressiven Patienten herausgefiltert. Der am häufigsten eingesetzte Fragebogen (in 5 Studien) war der Hospital Depression and Anxiety Score. Bei den verbleibenden Studien wurde ein strukturiertes Interview durchgeführt. Hier sind die Fragen genau vorgegeben, die Bewertung übernimmt aber zu großen Teilen der Interviewer. Bei 2 Studien wurde der Clinical Interview Schedule (CIS) benutzt, bei einer der Diagnostic Interview Schedule (DIS) und bei einer das Structured Clinical Interview für DSM-III Achse I (SCID-1). Hicki (1996) hat ein standardisiertes Interview in Form des Composite International Diagnostic Interview (CIDI) durchgeführt. Hier sind nicht nur die zu stellenden Fragen vorgegeben, sondern auch die Bewertung erfolgt anhand definierter Kriterien (Hautzinger 2003).

Zwei Studien tauchen in den Grafiken (mit einem Stern versehen) doppelt auf. Cathebras (1992) hat in seiner Studienpopulation zwei Verfahren zur Diagnosefindung eingesetzt (standardisiertes Screening und strukturiertes Interview), deren Ergebnisse in den entsprechenden Rubriken aufgeführt sind. Fuhrer (1994) nennt sowohl den Anteil der Depressiven unter den „müden“ Patienten nach systematischer Erfragung der Müdigkeit (62,8%) als auch die Zahl der Depressiven unter den Studienteilnehmern mit Müdigkeit als Beratungsanlass (57,5%).

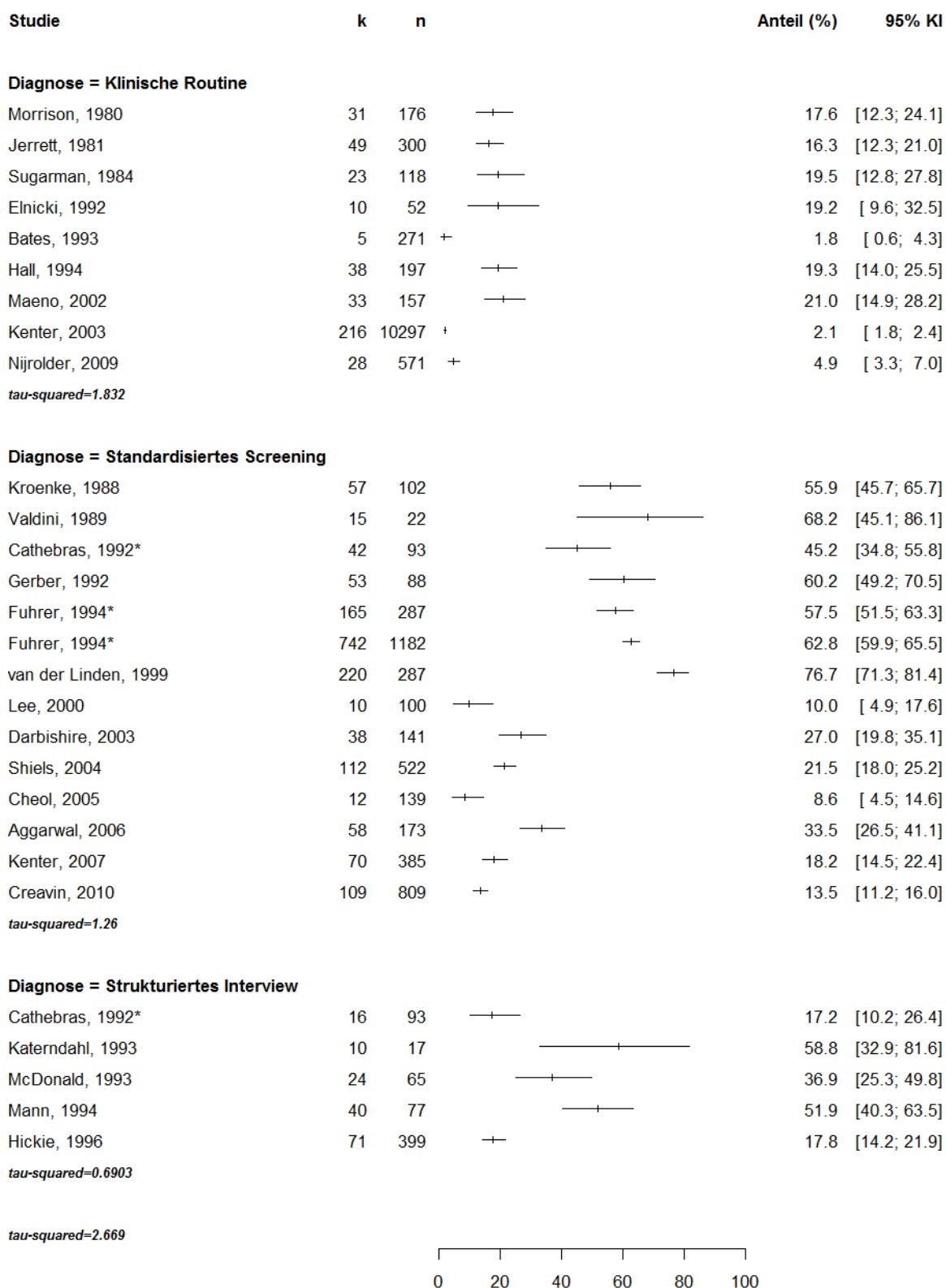


Abb. 23: Abbildung 1: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Depression unter Müdigkeitspatienten; Studien unterteilt in Subgruppen, die auf dem genutzten Referenzstandard basieren

Wie auch bei den somatischen Ursachen stellt sich bei den Studien immer die Frage, ob es sich bei der psychischen Störung um eine Komorbidität oder um die Ursache der Müdigkeit handelt. Im Rahmen einer Depression und als Folge dieser kommt Müdigkeit bekanntermaßen vor. Dies erlaubt allerdings nicht den Schluss, dass bei jedem Patienten, der mit dem Symptom Müdigkeit seinen Hausarzt aufsucht und bei dem eine Depression besteht, die Müdigkeitssymptomatik grundsätzlich von der Depression verursacht wird.

Um mehr Klarheit zu gewinnen, werden im Folgenden ausschließlich solche Studien betrachtet, in denen die Müdigkeit spontan vom Patienten berichtet wurde. Dies war bei 15 der 26 Studien der Fall. Die Häufigkeiten zeigen weiterhin eine große Varianz, sie liegen zwischen 2,1% und 68,2%. Wegen der bereits erläuterten starken Unterschiede im Studienablauf werde ich die drei Subgruppen hinsichtlich der Heterogenität der Einzelstudien getrennt betrachten.

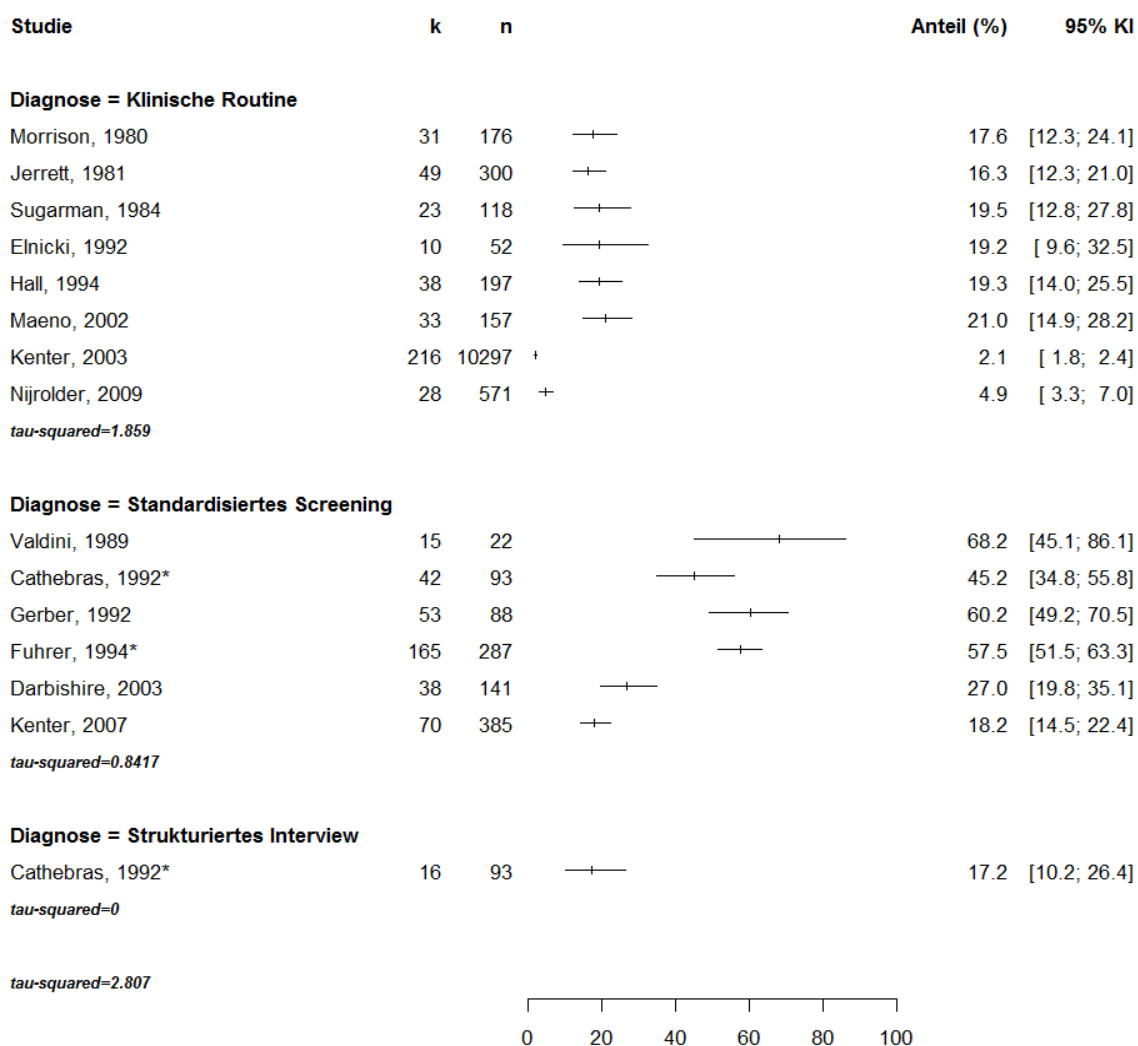


Abb. 24: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit einer Depression unter Patienten mit spontan geklagter, nicht systematisch erfragter Müdigkeit; Studien unterteilt in Subgruppen, die auf dem genutzten Referenzstandard basieren

Diagnose mittels klinischer Routine

Die 8 Studien, bei denen im Rahmen der klinischen Routine die Diagnose einer Depression gestellt wurde, kommen auf Prozentwerte von 1,9% bis 21,0%. Das Prädiktionsintervall beträgt 0,9%-68,4%. Es fällt auf, dass 6 Studien um die 20% liegen und 2 Studien Werte im deutlich niedrigeren Bereich von wenigen Prozenten bestimmt haben. Gründe für diese Verteilung finden sich vor allem auf methodischer Ebene.

Klinische Heterogenität

In den Studien wurde die Diagnose einer Depression von den Allgemeinmediziner*innen im Rahmen der ärztlichen Routine gestellt. Bei Hall (1994) wurde das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) als Klassifikationsschema verwendet. Bei den meisten anderen Arbeiten wird nicht beschrieben, nach welchem Klassifikationssystem die Ärzt*innen vorgehen. Es ist davon auszugehen, dass sie sich an DSM/ICD-Kriterien orientierten, wobei individuell deutliche Unterschiede in der Diagnosestellung bestanden haben dürften. Hier können viele Faktoren Einfluss gehabt haben, beispielsweise, wie gut psychiatrisch ausgebildet der Arzt war, wie ausführlich die Anamnesegespräche geführt wurden und welche Bedeutung der Untersucher psychischen Erkrankungen beimaß. Außerdem können gerade in der Auffassung und Bewertung psychischer Störungen interkulturelle Unterschiede eine Rolle spielen. Von den Studien stammen 3 aus Nordamerika, 5 aus Europa und 1 aus Asien (Maeno (2002) aus Japan).

Die Studie von Nijrolder stellte mit 4,9% eine niedrige Häufigkeit von Depressionen bei Patienten mit dem Symptom Müdigkeit in der Primärversorgung fest. Hier wurden die in den Patientenakten dokumentierten Diagnosen vom Studienbeginn bis zum Ablauf des Follow-Up-Jahres übernommen. Psychische Ursachen fanden sich bei Nijrolder insgesamt bei 16,5%, ein Wert, der mit den Ergebnissen der anderen Studien dieser Subgruppe vergleichbar ist. Interessant ist dies, weil neben den 4,9% der Patienten, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde, bei weiteren 5,4% eine schwere Belastung oder das Burnout-Syndrom beschrieben wurden. Zusätzlich wurden noch einige Patienten mit Hilfe der Kategorien „psychologisches Problem“ und „Familien- oder Beziehungsproblem“ eingeteilt. Man könnte vermuten, dass einige Patienten, bei denen eine Depression bestand, von den Ärzten nicht voreilig als depressiv stigmatisiert werden sollten und aus diesem Grund zunächst die vermeintlich gesellschaftlich besser akzeptierte Diagnose des „Burnout-Syndroms“ gestellt wurde.

In 3 der Studien wurden Patienten mit unklarer Müdigkeit untersucht (Morrison (1980), Sugarman (1984) und Elnicki (1992)), die anderen haben Müdigkeitspatienten unabhängig davon,

ob initial eine Diagnose bekannt war, die mit Müdigkeit assoziiert ist, aufgenommen. Hauptberatungsanlass war Müdigkeit in den Studien von Elnicki (1992), Kenter (1999) und Nijrolde (2009). Bei keiner der Studien wurde eine Mindestdauer von 6 Monaten für das Bestehen der Müdigkeit vorausgesetzt, eine Mindestdauer von 1 Monat bestand bei Elnicki (1992). Nijrolde (2009) hat nur neu aufgetretene Müdigkeit untersucht.

Methodische Heterogenität

Die Studiendesigns der ersten Gruppe variieren stark voneinander. Zunächst ist es wichtig, auf das Studienergebnis von Kenter (2003) einzugehen. Dieses ist im Rahmen der Transition-Studie, einer Registerstudie in den Niederlanden, ermittelt worden und bezieht sich auf einen Erhebungszeitraum von 1985 bis 2004 (Transition Project 2012). Es ergaben sich sehr niedrige Häufigkeiten. In der Registerstudie wird allerdings bei fast der Hälfte der Patienten (ca. 40%) die Behandlungseinheit mit Müdigkeit als Beratungsanlass als Müdigkeitsepisode („general weakness / tiredness“) betitelt. Das Ziel bestand im Gegensatz zu anderen Studien nicht darin, jedem Patienten eine Diagnose zuzuordnen, sondern es wurde geprüft, wie häufig bestimmte Diagnosen im ärztlichen Alltag ausgehend vom Symptom Müdigkeit gestellt wurden. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass der Ergebniswert mit 2,1% deutlich unter dem Durchschnitt liegt.

Bei der Studie von Nijrolde (2009), die mit 4,9% auch einen niedrigen Wert ermittelte, wurden, wie oben beschrieben, die Diagnosen, die während des Folgejahres nach Studienbeginn von den behandelnden Ärzten gestellt wurden, herausgefiltert. Es handelte sich also ebenso wie bei 3 weiteren Studien um ein prospektives Design. 3 Studien sind retrospektiv aufgebaut (Morrison (1980), Sugarman (1984) und Hall (1994)). Auch hier wurden die in den Akten beschriebenen Diagnosen analysiert; die inhaltlichen Aussagen sind also mit denen der prospektiven Studien vergleichbar. Der Unterschied besteht nur darin, dass bei einem retrospektiven Design auf vorliegende Daten zurückgegriffen wird und bei einem prospektiven Design neue Daten erhoben werden.

In der Mehrzahl der Studien (n=5) wurden die Patienten konsekutiv rekrutiert. 3 der 9 Studien waren multizentrisch angelegt.

Quantitative Synthese

In der Metaanalyse habe ich die Registerstudie herausgenommen, da sie mit den anderen Studien nicht direkt vergleichbar ist. Des Weiteren habe ich die Studie von Nijrolde (2009) aus-

geschlossen, da sie aufgrund von Unklarheiten bezüglich der Diagnose „Depression“ und der Abgrenzung zu anderen psychischen Störungen mit den anderen Studien nicht kompatibel ist.

Die im Pool zusammengefassten Ergebnisse ergeben einen Gesamtschätzer von 18,5% mit einem Konfidenzintervall von 16,2%-21,0%.

Maeno (2002), der mit 21% einen relativ hohen Wert fand, hat auch grenzwertig depressive Patienten als depressiv klassifiziert (solche, deren Stimmung gedrückt war und/oder bei denen eine Anhedonie vorlag und die ein zusätzliches Symptom wie Schlafstörungen, Appetitverlust etc. hatten).

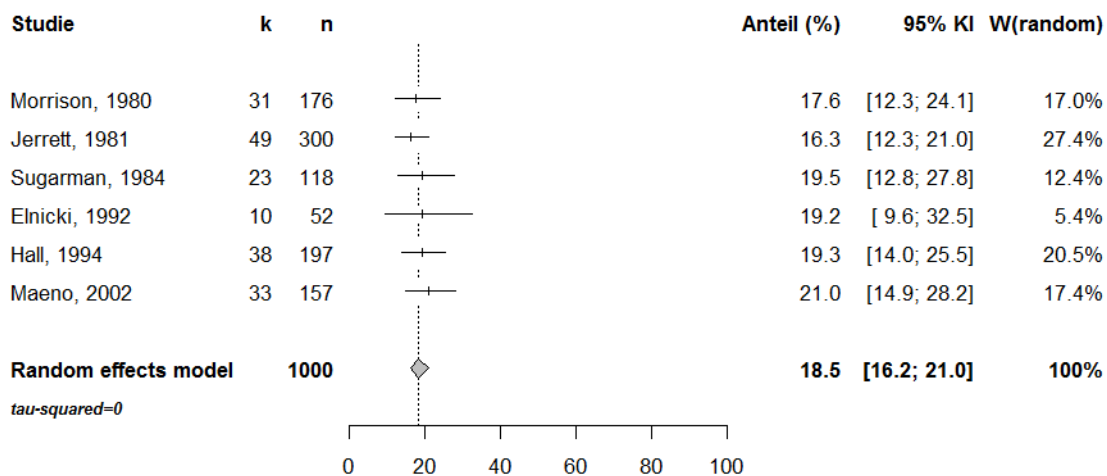


Abb. 25: In den gepoolten Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten und Gesamtschätzer von Patienten mit einer Depression unter Patienten, bei denen Müdigkeit das frei geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war und bei denen die Diagnosestellung im Rahmen der ärztlichen Routine erfolgte, also kein diagnostischer Pfad vorgegeben war

Diagnose mittels standardisiertem Screening

In den meisten Studien, die ein standardisiertes Screening durchgeführt haben, wurden die Patienten systematisch nach dem Bestehen von Müdigkeit gefragt. Nur in 6 der 13 Studien war Müdigkeit ein frei geklagtes Symptom.

Klinische Heterogenität

Bei dem standardisierten Verfahren ist es transparenter als bei der klinischen Routine, wie die Diagnose der Depression gestellt wurde. Jedoch ergibt sich das grundsätzliche Problem, ob nach Beantwortung einiger Fragen überhaupt die Diagnose einer Depression gestellt werden sollte. Es handelt sich um Screeningmethoden, das heißt, der Verdacht auf eine depressive Störung kann definitiv geäußert werden. Diese Tests haben in der Regel eine hohe Spezifität, jedoch eine geringere Sensitivität. Ein typisches Problem dieser Studien ist, dass bei Vorlie-

gen eines positiven Screeningergebnisses die Depression als Ursache gewertet wurde und eventuell bestehende somatische Erkrankungen außer Acht gelassen wurden.

Die Studien benutzten unterschiedliche Fragebögen. Zwei Studien setzten die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Darbishire (2003), Kenter (2007)) ein, zwei die Symptom Checklist (SCL-90) (Valdini (1989), Gerber (1992)) und zwei die Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) (Cathebras (1992), Fuhrer (1994)). Man sieht, dass Darbishire und Kenter mit der von ihnen verwandten HADS die niedrigsten Werte ermittelten (18,2% und 27,0%), wobei die unterschiedlichen Fragebögen keine hinreichende Erklärung für die Spannbreite der Ergebnisse liefern.

Die Studie von Darbishire (2003) hat die Besonderheit, dass nur unerklärte Müdigkeit, die seit mindestens 6 Monaten bestand, untersucht wurde. In Darbishires Studie wurden Patienten, die sich in psychiatrischer oder psychologischer Behandlung befanden, von vornherein ausgeschlossen, was den verglichen mit den anderen Studien niedrigen Anteil an depressiven Patienten erklären könnte. Valdini (1989) hat nur Patienten untersucht, die seit mindestens einem Jahr an Müdigkeit unklarer Ursache gelitten hatten. In den restlichen 4 Studien wurden die müden Patienten unabhängig vom Wissen um die Ursache und unabhängig von der Mindestdauer rekrutiert.

Bei Gerber (1992) und Fuhrer (1994) war Müdigkeit der Hauptberatungsanlass. Hinsichtlich des Alters und Geschlechts gab es keine bedeutenden Einschränkungen.

Methodische Heterogenität

Alle 6 Studien wurden prospektiv durchgeführt. Die Studie von Kenter (2007) knüpft an das Transition Project an. Es wurden 648 Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns laut der ärztlichen Dokumentation an Müdigkeit litten, per Brief kontaktiert. Sie wurden gebeten, mehrere Fragebögen, unter anderem die HADS, auszufüllen. Problematisch an dieser Studie ist, dass die Response Rate, wie bei einer Postumfrage zu erwarten, mit 64% recht niedrig war.

In 4 der 6 Studien wurden die Teilnehmer konsekutiv rekrutiert. Multizentrisch sind nur die Hälfte der Studien (n=3) durchgeführt worden (Cathebras (1992), Darbishire (2003), Kenter (2007)).

2 der Studien haben die Häufigkeiten unter den Patienten mit Müdigkeit mit einer Kontrollgruppe verglichen. Beide Studien ermitteln in der „müden“ Gruppe deutliche höhere Prozentwerte. Fuhrer (1994) findet in der Kontrollgruppe 36,1% Depressive (im Vergleich zu 57,5% unter den Müden). Die beiden sehr hohen Werte sprechen allerdings auch dafür, dass

man höchstens von depressiven Anzeichen oder dem Verdacht auf eine Depression, aber keinesfalls von einer endgültigen Diagnose aufgrund des Testresultats ausgehen kann. In Kenters Kontrollgruppe (2007) erlangen 8,3% Werte oberhalb des Cut-Off-Wertes im HADS, verglichen mit 18,2% in der Müdigkeitsgruppe.

Quantitative Synthese

Aufgrund der starken Heterogenität der Studien und der fragwürdigen Validität des Referenzstandards habe ich auf die Durchführung einer statistischen Analyse verzichtet.

Diagnose mittels strukturiertem Interview

Von den 5 Studien, bei denen ein diagnostisches Interview durchgeführt wurde, wurde nur in Cathebras' Studie (1992) die Müdigkeit spontan berichtet. Er fand einen Prozentwert von 17,2% mit einem relativ breiten Konfidenzintervall von 10,2% bis 26,4%. Die Zahl bezieht sich auf die Häufigkeit einer depressiven Episode innerhalb des letzten Monats. Untersucht wurde mit Hilfe des Diagnostic Interview Schedule (DIS), basierend auf der DSM-III-Klassifikation.

Bei den Studienteilnehmern war Müdigkeit Haupt- oder Nebenberatungsanlass, es gab kein Zeitkriterium, und es wurden nicht nur unklare Müdigkeitsfälle betrachtet.

Die Studienqualität ist gut in dem Sinne, dass die Studie prospektiv, konsekutiv und multizentrisch durchgeführt wurde.

Interessant ist, dass Cathebras neben strukturierten Interviews auch ein standardisiertes Screening mit dem CES-D durchgeführt hat. Der Anteil der Patienten, die Ergebnisse oberhalb des Schwellenwertes erreichten, liegt beim Screening mehr als doppelt so hoch wie beim strukturierten Interview (45,2% versus 17,2%).

In der Kontrollgruppe litten auf der Basis des strukturierten Interviews nur 8,8% der Patienten an einer Depression.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich bei der Betrachtung des Anteils der Depressiven an den Patienten mit dem Symptom Müdigkeit in der Primärversorgung ein breit gestreutes Bild ergibt. Die Prozentwerte variieren stark, beeinflusst durch klinische und methodische Charakteristika. Die Werte liegen um die 20%, wenn die Diagnostik im Rahmen der ärztlichen Routine stattfindet. Deutlich höhere Werte von bis zu 68,2% ergeben sich bei zeitsparenden Screeningtests. Vor allem bei einmaliger Testung ohne entsprechende Nachbeobachtung bleibt die Frage, ob die depressive Symptomatik eine Begleiterscheinung oder die Ursache der Müdigkeit ist. Es zeigt sich allerdings eine deutliche Assoziation zwischen de-

pressiven Symptomen und Müdigkeit, die vor allem durch die Vergleiche mit den Häufigkeiten innerhalb der Kontrollgruppen deutlich wird.

3.4.5 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) ist nach DSM-V und ICD-10 eine eigenständige Diagnose. Bisher wurde allerdings kein definierter Pathomechanismus beschrieben (Kochen 2012). Auch die Ursachen für CFS sind unbekannt. Es wurden verschiedene Hypothesen postuliert, die von einer viralen, immunologischen oder umweltmedizinischen Genese ausgingen, jedoch keine allgemeine Akzeptanz gefunden haben. Eher als um eine definierte Erkrankung handelt es sich bei CFS um eine Symptomkonstellation, bei der eine schwere Form von Erschöpfung im Vordergrund steht. Es gibt verschiedene Definitionen, die zu unterschiedlichen Zeiten für CFS aufgestellt wurden. Gemeinsam ist den Definitionen, dass eine starke Müdigkeit seit mindestens 6 Monaten bestanden haben muss, die zu Beeinträchtigungen in der Alltagsbewältigung führt. Für diesen Erschöpfungszustand dürfen keine somatischen oder psychischen Ursachen in Frage kommen. Es gibt keine klinischen Parameter, mit denen CFS festgestellt werden kann, es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Je nach Definition kommen weitere Symptome hinzu. In den von mir analysierten Studien wurde mehrheitlich die CDC-Definition (Centers for Disease Control and Prevention) von 1994 verwendet.

CDC-Definition (Fukuda, Straus et al. 1994) (übersetzt und leicht gekürzt)

Hauptkriterien:

Unerklärbare, anhaltende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit für die Dauer von mindestens sechs Monaten, welche

neu aufgetreten ist,

nicht Folge einer chronischen Belastungssituation ist,

unter Bettruhe nicht deutlich rückläufig ist und

so ausgeprägt ist, dass die durchschnittliche Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist.

Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit Erschöpfung einhergehen können.

Nebenkriterien:

4 oder mehr der folgenden Symptome müssen für mindestens 6 Monate nebeneinander auftreten:

Halsschmerzen

Schmerzende Lymphknoten

Muskelschmerzen

Neuartige Kopfschmerzen

Gelenkschmerzen

Gedächtnis-, Konzentrationsstörung

Keine Erholung durch Schlaf

Verschlechterung nach Anstrengung.

Ausschlussdiagnostik:

Eine somatische Erkrankung, die das Bestehen von Müdigkeit erklären könnte, wie z.B. unbehandelte Hypothyreose, obstruktive Schlafapnoe, Narkolepsie und Medikamentennebenwirkungen

eine zuvor bestandene Erkrankung, deren Heilung nicht glaubwürdig dokumentiert wurde und deren Fortbestehen die chronische Müdigkeit erklären kann, wie z.B. vorbehandelte Malignome und nicht verheilte Hepatitis B/C-Infektionen

aktuelle oder in der Vergangenheit gestellte Diagnose einer Major Depression, bipolare affektive Störungen, Schizophrenie, Demenz, Anorexie oder Bulimie

Alkohol- oder Substanzabusus innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der chronischen Müdigkeit und danach

ausgeprägte Adipositas (BMI über 44).

Eine andere Definition, die in 2 der von mir untersuchten Studien gebraucht wurde, sind die Oxford-Kriterien (Sharpe, Archard et al. 1991). Der wesentliche Unterschied zu den CDC-Kriterien ist, dass die Zusatzsymptome bei der Oxford-Definition fakultativ sind; letztere ist also wesentlich weiter gefasst als die CDC-Kriterien. Neuere Definitionen, die in meinen Studien jedoch nicht benutzt wurden, sind die NICE-Kriterien (Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis: NICE guidance 2007) und eine kanadische klinische Definition von 2003 (Canadian Expert Consensus Panel 2003).

Insgesamt 11 Studien liefern Kenngrößen zur Häufigkeit von CFS als Ursache für Müdigkeit in der Primärversorgung. Ich habe eine Einteilung in 2 Subgruppen vorgenommen. Die erste Gruppe besteht aus Studien, die eine Mindestdauer der Müdigkeit von 6 Monaten vorausgesetzt haben, um Patienten als „müde“ zu klassifizieren. Bei der zweiten Gruppe bestand kein solches Zeitkriterium. Bei der Untersuchung von chronisch müden Patienten ergaben sich

Häufigkeiten von CFS von 1,1% bis 31,2%. Die Werte liegen im Durchschnitt deutlich über denen der zweiten Gruppe. Durch den Umstand, dass als „müde“ nur solche müden Patienten klassifiziert wurden, deren Müdigkeit seit mindestens 6 Monaten bestand, war bereits ein wesentliches Kriterium für die Diagnose von CFS erfüllt. Dies erklärt die hohen Prozentwerte. Da ich in der Heterogenitätsanalyse nur auf die Studien eingehe, bei denen Müdigkeit das geklagte Symptom darstellt, möchte ich vorwegnehmen, dass die beiden Studien, die Werte um die 26% fanden (McDonald (1993) und Mann (1994)), die Oxford-Kriterien benutzt haben. Diese beinhalten im Gegensatz zu den CDC-Kriterien (welche die meisten anderen Studien benutzen) keine obligatorischen Nebensymptome. Gemäß den Oxford-Kriterien muss die Müdigkeit das Hauptsymptom sein und seit mindestens 6 Monaten und mindestens 50% der Zeit bestanden haben; sie muss seit einem definierten Zeitpunkt bestehen und darf nicht zeit lebens bestanden haben. Sie muss das körperliche Wohlbefinden und kognitive Prozesse beeinträchtigen. Weitere Beschwerden wie Myalgien, Arthralgien oder Lymphknotenschwellungen können fakultativ hinzukommen. Wie man sieht, sind die Kriterien subjektiv und weit gefasst, sodass ein Großteil der seit 6 Monaten müden Patienten sie für sich beanspruchen kann.

Bei der Untersuchung von müden Patienten unabhängig davon, wie lange die Müdigkeit bereits besteht, ermittelten die Autoren Werte von 0,7% bis 4,9%. Hinzu kommt die Studie von Mears (2004) mit 55,7% als deutlicher Ausreißer. In der Studie wurden Kinder und Jugendliche rekrutiert und die Häufigkeit von CFS unter denen, die unter Müdigkeit litten, bestimmt. Jedoch ist der Wert sehr fragwürdig, da Mears keine psychiatrische und somatische Diagnostik durchführt hat. Somit beachtet er nicht das entscheidende Kriterium des Ausschlusses anderer Erkrankungen als Ursache für die chronische Müdigkeit.

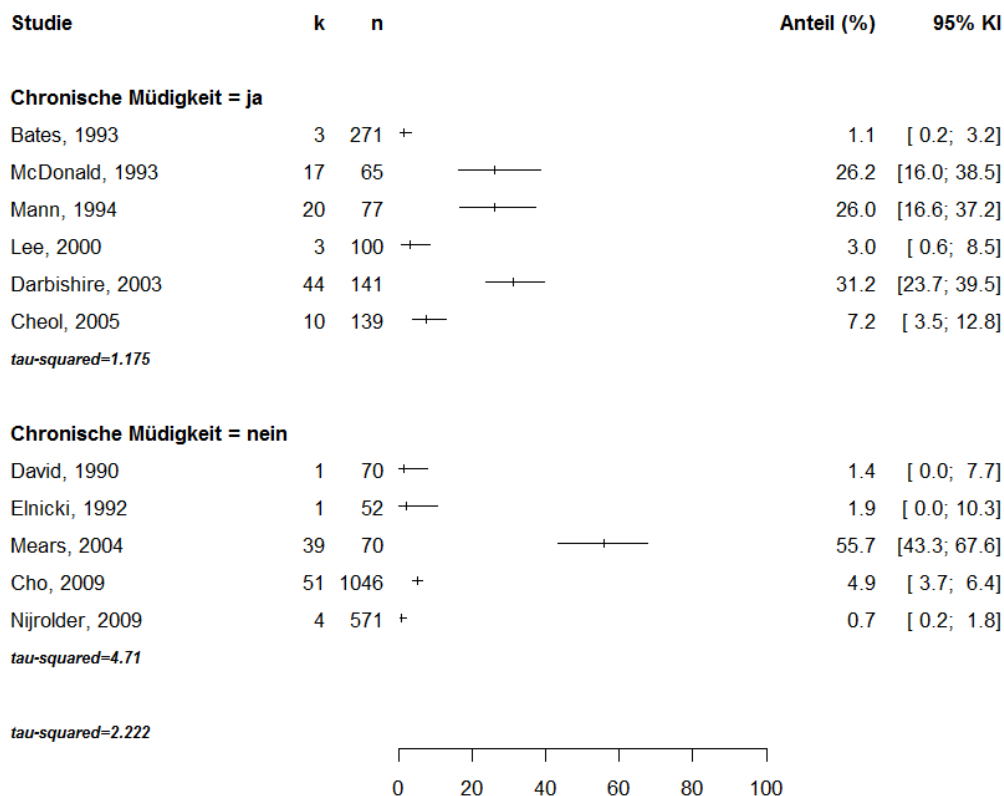


Abb. 26: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit CFS unter Müdigkeitspatienten; Studien unterteilt in Subgruppen abhängig von der vorausgesetzten Mindestdauer des Symptoms

Nach Ausschluss der Studien, bei denen die Studienteilnehmer systematisch nach Müdigkeit gefragt wurden, bleiben 3 übrig, die ich nun umfassend analysiere. Die Einteilung in die 2 Subgruppen von chronischer Müdigkeit (seit mindestens 6 Monaten) und Müdigkeit ohne zu Grunde liegendes Zeitkriterium bleibt bestehen. In der Gruppe der chronischen Müdigkeit liegt der ermittelte Wert von Darbishire (2003) bei 31,2%. In der zweiten Gruppe beträgt der Anteil der von CFS betroffenen 1,9% (Elnicki (1992)) und 0,7% (Nijrolder (2009)).

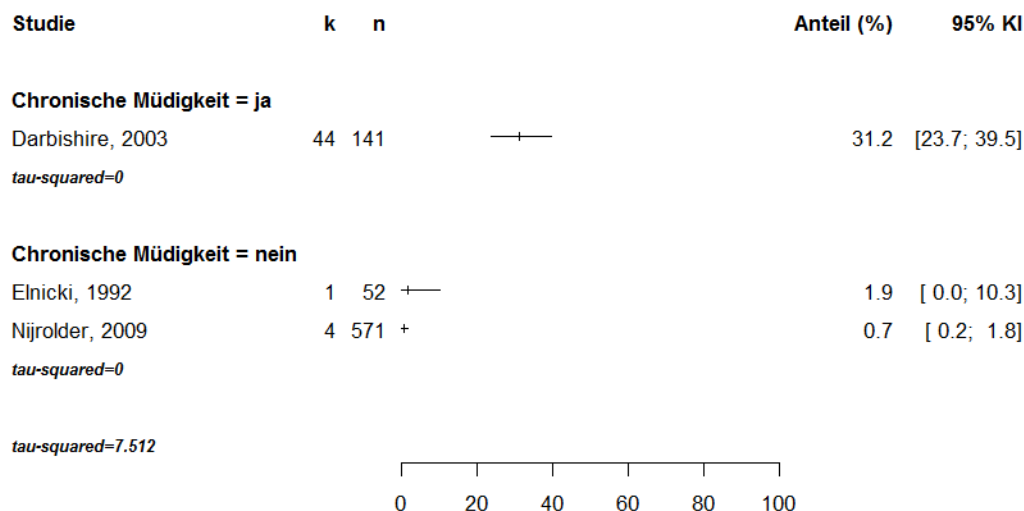


Abb. 27: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Patienten mit CFS unter Patienten, bei denen Müdigkeit das frei geklagte, nicht systematisch erfragte Symptom war; Studien unterteilt in Subgruppen abhängig von der vorausgesetzten Mindestdauer des Symptoms

Klinische Heterogenität

Auf den grundsätzlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, nämlich die Chronizität des Symptoms, wurde bereits hinreichend eingegangen.

Die erste Studie (Darbishire (2003)) verblüfft auf den ersten Blick wegen des sehr hohen Anteils an müden Patienten von 31,2%, bei denen CFS diagnostiziert wurde. Sie bezieht sich zwar auf die CDC-Kriterien, hatte aber ein wichtiges Ausschlusskriterium. Patienten, die an einer psychischen oder somatischen Erkrankung litten, die mit Müdigkeit assoziiert ist, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Somit war neben der Chronizität bereits eine zweite entscheidende Voraussetzung zur Diagnosestellung erfüllt.

Elnicki (1992) und Nijrolder (2009) ermittelten ähnlich niedrige Häufigkeiten für CFS bei Patienten mit Müdigkeit in der Primärversorgung. Es wurde nicht explizit gesagt, welche CFS-Definition angewandt wurde. Bei beiden war Müdigkeit Hauptberatungsanlass. Elnicki (1992) hat sogar einschränkende Kriterien verwendet, da die Müdigkeit seit mindestens einem Monat bestanden haben musste und Patienten mit Erkrankungen, die mit Müdigkeit assoziiert sind, ausgeschlossen wurden. Diese Faktoren erklären, dass die relative Häufigkeit mit 1,9% höher war als die von Nijrolder (2009). Bei Nijrolder wurden nur Patienten eingeschlossen, die in den letzten 6 Monaten den Hausarzt nicht wegen Müdigkeit aufgesucht hatten. Ein Zeitkriterium verwendete Nijrolder hingegen nicht. Außerdem fällt die Schätzung

von Nijrolder exakter aus (mit einem engen Konfidenzintervall 0,2% bis 1,8%), da die Zahl der Studienteilnehmer wesentlich höher war als bei Elnicki.

Methodische Heterogenität

Die 3 Studien haben ein prospektives Design. Die Studie von Elnicki (1992) wurde nur in einer einzigen Praxis durchgeführt, die anderen beiden Studien waren multizentrisch angelegt. Elnickis Studie ist die einzige, bei der die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden.

Quantitative Synthese

Aufgrund der kleinen Fallzahl von Studien, bei denen Müdigkeit das geklagte Symptom darstellte, habe ich auf eine Metaanalyse verzichtet.

Abschließend lässt sich feststellen, dass das Chronische Müdigkeitssyndrom bei Patienten, die beim Hausarztbesuch Müdigkeit beklagen, sehr selten ist; die Häufigkeit liegt in den beiden repräsentativen Studien unter 2%. Hohe Ergebniswerte wurden ermittelt, wenn nur Patienten, die unter schwerer, persistierender Müdigkeit leiden, rekrutiert wurden oder bereits alle Müdigkeitspatienten, bei denen eine somatische oder psychische Ursache festgestellt wurde, von vornherein ausgeschlossen wurden.

3.4.6 Weitere Studien zur Ätiologie

Im Folgenden stelle ich die Ergebnisse von 10 einschlägigen Studien dar, in denen die Ätiologie von Müdigkeit untersucht wurde, jedoch keine Kenngrößen für eine der von mir gewählten Ursachenkategorien (Anämie, Malignome, gravierende somatische Erkrankungen, Depressionen, CFS) ermittelt wurden. Bei der Hälfte dieser Studien (n=5) werden Ursachenkategorien genannt, jedoch wird in den Publikationen nicht explizit aufgeführt, welche Erkrankungen einer bestimmten Kategorie zugeordnet wurden. Für die Subgruppe „organische Erkrankungen, somatische Ursachen“ wurden entweder gar keine Angaben dazu gemacht, welche Erkrankungen die Studienleiter hierunter verstanden haben, oder es wurden Beispiele für Erkrankungen genannt, die in diese Kategorie fielen, aber eine umfassende Darstellung oder Definition von Einschlusskriterien erfolgte nicht. Die festgestellten Prozentwerte liegen im Mittel deutlich höher als in den Studien, in denen spezifische Ursachenkategorien wie beispielsweise Anämie oder Malignome betrachtet wurden, sie sind aber aufgrund der wenig transparenten Kategorisierungskriterien nicht sehr aussagekräftig. Außerdem gab es in den meisten dieser Studien keinen einheitlichen Referenzstandard und keine Kontrollgruppe. Angesichts der hohen Ergebniswerte ist davon auszugehen, dass der Begriff der somatischen

Erkrankungen weit gefasst wurde und die kausale Beziehung zu Müdigkeit fraglich ist. Andere Studien hatten enger definierte Ursachenkategorien, wie beispielsweise Angststörungen, Nahrungsmittelallergien oder Hämochromatose, die in dieser Arbeit nicht ausführlich diskutiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tab. 23: Ergebnisse der Studien zur Ätiologie mit anderen Ursachenkategorien

Erstautor, Jahr	Land	Zahl Müder	Diagnostik	Ursachenkategorien	Ergebnisse
Friedlander, 1962	USA	71	Nicht einheitlich	Organische Erkrankung Metabolische Erkrankung Angst/emotionale Anspannung/Depression	23,9% Organische Erkrankung 5,6% Metabolische Erkrankung 9,9% Angst/emotionale Anspannung/ Depression
Nelson, 1987	USA	71	1-Jahr-Follow-Up: Akte, Befragung der Patien- ten und Ärzte	Somatische Ursache Psychische Ursache Gemischte Ursache	39% Somatische Ursache 18% Psychische Ursache 43% Gemischte Ursache
Valdini, 1988	USA	115	1-Jahr-Follow-Up: Akte, Befragung der Patien- ten und Ärzte	Physische Diagnose Psychiatrische Diagnose Gemischte Diagnose	72,1% Physische Diagnose 2,9% Psychische Diagnose 25% Gemischte Diagnose
Kroenke, 1989	USA	82	Nicht einheitlich	Organische Ursache Psychische Ursache Ursache unbekannt	13% Organische Ursache 21% Psychische Ursache 66% Ursache unbekannt
Manu, 1993	USA	200	Befragung	Nahrungsmittelallergie	13,5% Nahrungsmittelallergie
Lawrie, 1997	IRL	41	Nicht einheitlich	Somatische Erkrankung Psychische Erkrankung Ursache unbekannt	31,7% Somatische Erkrankung 12,2,% Gravierende psychische Erkrankung 56,1% Ursache unbekannt
Hickie, 1999	AUS	143	GHQ	Angststörung/Depression	15% Angststörung/Depression
Vital-Durand, 2004	F	120	Laboruntersuchung, genetische Untersuchung	Hämochromatose	0% Hämochromatose
Belanger, 2005	CDN	36	WAQ-Fragebogen	Generalisierte Angststörung	41,7% V.a. Generalisierte Angststörung
Maghout-Juratli, 2010	USA	186	VAS für Stress	Stresssymptomatik Gravierende Stresssymptomatik	67,6% Stresssymptomatik 29,8% Gravierende Stresssymptomatik

3.5 Prognose

Die Prognose von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung haben 15 der 81 Studien untersucht. Da Müdigkeit kein Symptom ist, welches einer definierten Erkrankung unterliegt, und oft gänzlich unklar bleibt, welche Ursache der Beschwerde zu Grunde liegt, ist zu erwarten, dass der Verlauf von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ist. Gerade dass das Symptom recht unspezifisch ist, macht es aber auch interessant, zu untersuchen, ob es sich um eine Beschwerde handelt, die viele Patienten jahrelang haben, oder ob es in absehbarer Zeit oft zur Remission kommt.

Im ersten Forest Plot sind diejenigen 12 der 15 Studien vertreten, welche Kenngrößen zum Fortbestehen von Müdigkeit zu mindestens einem der drei Zeitintervalle, 3-4 Monate, 6 Monate oder 12 Monate, nennen. Die Ergebniswerte stellen den Anteil der Patienten dar, der nach der jeweiligen Zeit weiterhin am Symptom „Müdigkeit“ litt. Studien, die mit einem Stern versehen sind, tauchen in der Grafik mehrfach auf, da sie Häufigkeiten zu mehreren der genannten zeitlichen Abstände ermittelt haben.

Den Anteil derer, die nach 3-4 Monaten noch müde waren, haben 3 Studien bestimmt. In 2 Studien (Nelson (1987), Valdini (1989)) wurde festgestellt, dass bei circa $\frac{3}{4}$ der Patienten die Müdigkeit nach dieser Zeit weiter bestand. Bei Nelson und Valdini betrug der Bezugszeitraum 3 Monate. Bei der Studie von Nijrolder (2009), der mit 57,7% einen niedrigen Wert fand, wurden die Studienteilnehmer nach 4 (statt 3) Monaten erneut befragt.

Nach 6 Monaten litten den Studienergebnissen zufolge noch 52,7% bis 59,0% der Patienten unter Müdigkeit; die Werte liegen demnach nicht allzu weit auseinander.

7 Studien evaluierten die Patienten nach Ablauf eines Jahres. Die Prozentwerte streuen stärker, als dies in den vorherigen beiden Gruppen der Fall ist. Die Anteile reichen von 45,6% bis 73,7%.

In der letzten Subgruppe ist die Studie aufgeführt, die auf Daten des Transition Projects basiert und deutlich niedrigere Werte als die übrigen Studien fand. Diese Häufigkeit sagt allerdings nichts darüber aus, wie viele der Patienten noch unter Müdigkeit litten, da die Studienteilnehmer nicht systematisch befragt wurden. Stattdessen wurde die ärztliche Dokumentation ausgewertet, das heißt, bei 5% der Patienten wurde die Beschwerde Müdigkeit erneut bei Arztterminen angegeben. Voraussetzung war also auch, dass die Patienten den Arzt überhaupt wieder aufgesucht haben.

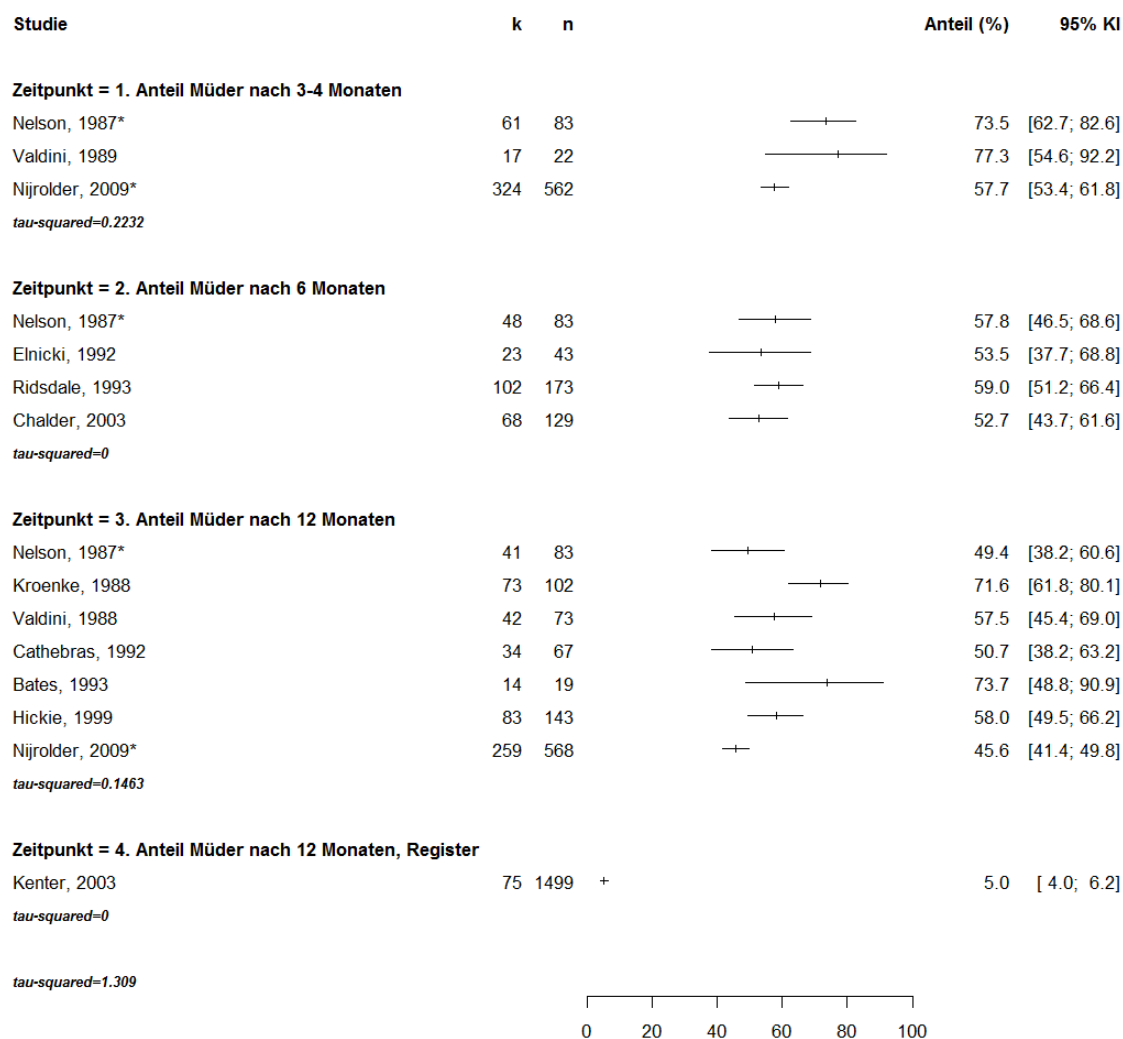


Abb. 28: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Müdigkeitspatienten, die nach 3-4, 6 und 12 Monaten weiterhin Müdigkeit angaben

Im Folgenden werde ich wie in den vorigen Kapiteln nur die Studien betrachten, bei denen Müdigkeit das geklagte Symptom war und nicht systematisch erfragt wurde. Das waren 9 der 13 Studien. Die niederländische Studie von Kenter (2003) wird nicht erneut aufgeführt, da sie aufgrund der beschriebenen Besonderheiten nicht mit den anderen Studien vergleichbar ist. Die Aufteilung nach den Untersuchungszeitpunkten habe ich beibehalten. Die Gruppe mit den Häufigkeiten nach 3-4 Monaten bleibt identisch, da in allen 3 Studien Müdigkeit das geklagte Symptom war. Die Werte reichen wie beschrieben von 57,7% bis 77,3%, das Prädiktionsintervall beläuft sich auf 45,2%-84,5%. Die beiden älteren Studien mit den höheren Werten beziehen sich auf 4 Monate und in der Studie von Nijrolder (2009) wurden die Patienten zum ersten Mal nach 3 Monaten neu evaluiert.

Die Graphik der Gruppe der Studien, bei denen die Patienten nach 6 Monaten neu untersucht wurden, ist mit der vorigen ebenfalls identisch. Die Werte reichen von 52,7% bis 59,0%.

Bei 3 Studien, die die Häufigkeit des Fortbestehens der Müdigkeitssymptomatik nach 12 Monaten bestimmt haben, wurde das Symptom von den Patienten geklagt. Die Werte liegen recht dicht zusammen, sie belaufen sich auf 45,6% bis 50,7% mit einem Prädiktionsintervall von 46,5%-46,5%.

Insgesamt sinken die Häufigkeiten im Durchschnitt erwartungsgemäß mit ferner in der Zukunft liegenden Follow-Up-Terminen. Die Studie von Nelson (1987) ist die einzige, die Daten zu allen 3 Zeitpunkten bestimmt hat. Eine deutliche Abnahme des Anteils der weiterhin müden Patienten zeigt sich besonders zwischen den ersten beiden Zeitpunkten. Nach 3 Monaten waren noch 73,5% der Patienten müde, nach 6 Monaten reduzierte sich der Anteil um über 15% auf 57,8%. Nach 12 Monaten waren wiederum weniger Patienten müde, der Abfall fiel jedoch weniger stark aus (von 57,8% auf 49,4%).

Bei den Patienten in Nijrolders Studie (2009) verschwand die Beschwerde bei einem geringeren Anteil der müden Patienten, aber nach 12 Monaten litten immerhin nur noch 45,6% (im Vergleich zu 57,7% nach 4 Monaten) der Patienten an Müdigkeitssymptomen.

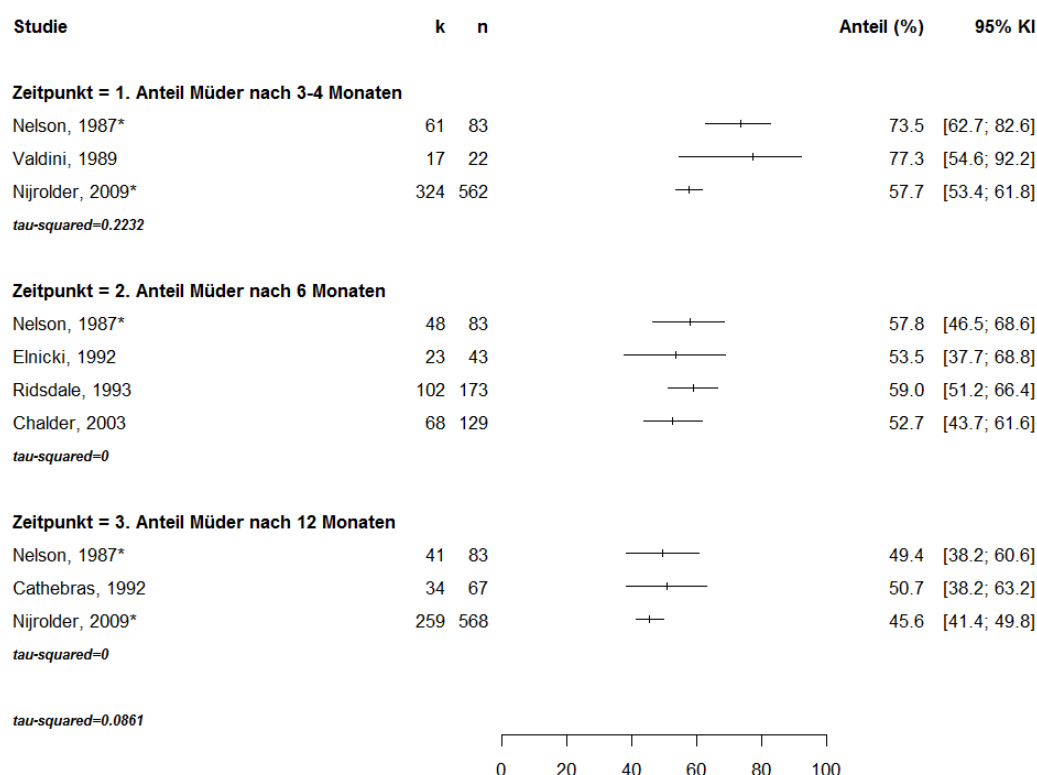


Abb. 29: In den Einzelstudien ermittelte Häufigkeiten von Müdigkeitspatienten, bei denen Müdigkeit das beklagte, nicht systematische erfragte Symptom war, die nach 3-4, 6 und 12 Monaten weiterhin Müdigkeit angaben

Einzelne Studien haben den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Prognose untersucht. Prädiktoren für eine schlechte Prognose waren das Bestehen einer psychischen Störung (z.B. Depression oder Angststörung) (Ridsdale (1993), Nijrolder (2009)), starke Müdigkeitssymptomatik (Nijrolder (2009)) und seit mehr als 3 Monaten bestehende Müdigkeit (Ridsdale (1993)). Bei Cathebras Studie (1992) hatte die Klassifikation, ob die Müdigkeit seit mehr oder weniger als 6 Monaten bestanden hatte, keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Im Vergleich der Studien unterscheidet sich die vorausgesetzte Mindestdauer bei Studienbeginn. Hier lässt sich kein direkter Zusammenhang zwischen der Mindestdauer des Vorliegens der Beschwerde bei Studienbeginn und einer schlechten Prognose feststellen. Dies mag unter anderem daran liegen, dass die Zeitvorgaben nicht sehr stark schwankten. Bei Valadini (1989), bei dem die Patienten systematisch befragt wurden und der eine Mindestdauer von einem Jahr vorausgesetzt hat, war die Prognose deutlich schlechter. Zudem sind die Studien wie im Folgenden noch deutlich werden wird, sehr heterogen hinsichtlich klinischer und methodischer Merkmale, sodass der Einfluss des Zeitfaktors eventuell überdeckt wird.

Die Müdigkeit verlief durchschnittlich häufiger chronisch bei Patienten, die wenig soziale Unterstützung hatten (Nijrolder (2009), Chalder (2003)), die angaben, ihren Hausarzt nie aufgrund emotionaler Probleme aufgesucht zu haben (Chalder (2003)), die von einer somatischen Ursache der Erkrankung ausgingen (Chalder (2003)) oder die einen chronischen Verlauf erwarteten (Nijrolder (2009)). Bei Cathebras Studie (1992) hatten Patienten, die mehr somatische Symptome angaben, die stärkere Befürchtungen in Bezug auf ihre Gesundheit äußerten und die ein geringes Einkommen bezogen, eine schlechtere Prognose. Ein günstiger Verlauf ergab sich in Nijrolders Studie (2009) bei Patienten, die nicht von einem chronischen Verlauf ausgingen, deren Müdigkeitssymptomatik weniger ausgeprägt war, die keine Angehörigen pflegten, die ihre eigene Gesundheit positiver einschätzten und bei Patienten männlichen Geschlechts.

Klinische Heterogenität

In der ersten Gruppe erfolgte die Einschätzung der Symptomatik in 2 Studien nach 3-4 Monaten mit Hilfe eines Fatigue Scores (Valadini (1989), Nijrolder (2009)). Bei Nelson (1987) wurden die Patienten zu Beginn gefragt, ob Müdigkeit ihr Hauptberatungsanlass sei. Im Follow-Up wurden ausführliche Telefoninterviews durchgeführt, um die Anteile der weiterhin „Müden“ zu bestimmen. Im Telefoninterview wurden Fatigue-spezifische Fragen gestellt, der allgemeine Gesundheitszustand anhand der Rand Health Status Scale erhoben und nachgefragt, wie und welchem Umfang der Patient Leistungen des Gesundheitssystems hat in Anspruch

nehmen müssen. Nelson verglich die oben aufgeführten Werte der Patienten mit dem Hauptberatungsanlass Müdigkeit mit denen von Patienten, die hohe Ergebnisse im Fatigue Score erreichten, den Arzt aber nicht explizit wegen der Beschwerde Müdigkeit konsultierten. Von der Gruppe, deren Ergebnisse zu Studienbeginn oberhalb des Schwellenwertes lagen, erzielten 71% der Patienten nach 3 Monaten weiterhin hohe Werte (im Vergleich zu 73,5% der Patienten mit dem Hauptberatungsanlass Müdigkeit, die nach 3 Monaten weiterhin müde waren). Nach 6 bzw. 12 Monaten sank die Zahl der Patienten mit hohen Werten allerdings wesentlich weniger; etwa 65% waren nach 6 und 12 Monaten weiterhin müde. In dem Szenario, bei dem die Müdigkeit schon zu Beginn explizit erfragt wurde, besteht also eine größere Tendenz zur Chronizität. Diese Beobachtung bestätigt sich auch, wenn man einen Blick auf den ersten Forest Plot wirft, bei dem die Studien mit Müdigkeit als erfragtem Symptom, noch mit aufgeführt sind. Die 4 Studien mit den höchsten Anteilen an müden Patienten nach 12 Monaten haben alle eine systematische Befragung nach dem Symptom vorgenommen (Kroenke (1988) mit 71,6%, Valdini (1988) mit 57,5%, Bates (1993) mit 73,7% und Hickie (1999) mit 58,0%).

In der ersten Gruppe der oben aufgeführten Studien, war Müdigkeit bei Nijrolder (2009) und bei Nelson (1987) der Hauptberatungsanlass. Bei Valdini (1989) wird nicht explizit beschrieben, dass Müdigkeit Hauptberatungsanlass sein musste, aber es wurden nur Patienten mit unerklärter Müdigkeit seit mindestens einem Jahr untersucht, sodass davon auszugehen ist, dass Müdigkeit auch hier für den Großteil der Patienten der Hauptberatungsanlass war. Diese Selektion von chronischen Müdigkeitsfällen, deren Ursache unklar ist und die dementsprechend schwer therapierbar sind, erklärt den hohen Anteil von 77,3% der Patienten, die nach 3 Monaten weiterhin an Müdigkeit litten. Eine Mindestdauer des Symptoms von einem Monat setzte Nelson (1987) voraus. Bei Nijrolder (2009) gab es keine Zeitvorgabe, jedoch musste Müdigkeit bei dem Patienten ein neu aufgetretenes Symptom sein. Die Beschränkung auf unerklärte Müdigkeitsfälle nahm ausschließlich Valdini (1989) vor.

In der zweiten Gruppe liegen die Ergebnisse recht dicht zusammen. In 3 der 4 Studien wurde das Symptom bei den Follow-Up-Terminen abgefragt, Chalder (2003) beurteilte die Symptomatik ausschließlich anhand eines Fatigue Scores. Bei den Studien von Nelson (1987), Elnicki (1992) und Ridsdale (1993) war Müdigkeit Hauptberatungsanlass, bei der Studie von Chalder (2003) Haupt- oder Nebenberatungsanlass. Ein Zeitkriterium wurde in allen 4 Studien vorausgesetzt, Müdigkeit seit mindestens 2 Wochen bei Ridsdale (1993), seit mindestens 1 Monat bei Nelson (1987) und Elnicki (1992) und seit mindestens 3 Monaten bei Chalder (2003). Bei Elnicki (1992) und Chalder (2003) wurden nur Patienten eingeschlossen, deren

Müdigkeit keiner Ursache zugeordnet werden konnte. Die beiden anderen Studien untersuchten Müdigkeitspatienten unabhängig davon, ob die Ätiologie bekannt war.

Von den 3 Studien in der letzten Gruppe (Müdigkeit nach 12 Monaten) tauchen 2 Studien bereits in den vorigen Gruppen auf, da sie die Patienten an mehreren Zeitpunkten neu evaluiert haben. Diese 3 Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Cathebras (1992) hat den Patienten bei ihren Follow-Up-Terminen 2 Fragen gestellt: 1. „Waren Sie in den letzten 12 Monaten mehr als 2 Wochen müde?“ und 2. „Haben Sie sich in den letzten 3 Monaten müde gefühlt?“. Der im Forest Plot genannte Ergebniswert entspricht dem Anteil der Patienten, die die erste Frage mit „ja“ beantwortet haben (50,7%). Müdigkeitsgefühle in den letzten 3 Monaten hatten nach einem Jahr noch 70% der Patienten. Hier muss natürlich kritisch bemerkt werden, dass der Wert sich auf die vergangene Zeit bezieht und nicht direkt den aktuellen Zustand darstellt.

Müdigkeit war bei den von Cathebras eingeschlossenen Patienten, im Gegensatz zur Vorgabe in den anderen beiden Studien, nicht zwangsläufig der Hauptberatungsanlass. Ebenso wie Nijrolder (2009) benutzte Cathebras (1992) kein Zeitkriterium, Nelson (1987) setzte eine Minstdauer von einem Monat voraus. Bei allen 3 Studien wurden sowohl Müdigkeitspatienten untersucht, bei denen die der Müdigkeit zu Grunde liegende Ursache bekannt war, als auch solche, bei denen dies nicht der Fall war.

Methodische Heterogenität

Die 3 Studien, die Angaben zur Häufigkeit von Müdigkeit nach 3-4 Monaten machen, sind alle prospektiv durchgeführt worden. Es bleibt bei allen unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. Die Studien von Nelson (1987) und Nijrolder (2009) waren multizentrisch angelegt.

Die Studie von Nelson (1987) hatte die höchste Drop-Out-Rate (26,5%), gefolgt Nijrolders Studie (2009) mit 12%. Bei Valadini (1989) wurden alle Patienten für die gesamte Follow-Up-Zeit nachbeobachtet, er bietet mit 22 Patienten aber auch nur eine sehr kleine Fallzahl.

Eine Kontrollgruppe gab es nur bei Nelson (1987). Es wurden jedoch nur Lebensqualitätsparameter bestimmt, die zeigen, dass die Müdigkeitspatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität spürten. Es wurden keine Angaben dazu gemacht, ob Patienten aus der Kontrollgruppe während der Nachbeobachtungsphase Müdigkeit entwickelten.

Die 4 Studien der zweiten Gruppe waren alle prospektiv konzipiert. Chalders Studie (2003) hat die Besonderheit, dass es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt. Die Pa-

tienten wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: Die Patienten in der ersten Gruppe erhielten 6 Sitzungen kognitive Verhaltenstherapie, die anderen 6 Sitzungen psychologische Beratungsgespräche (Counseling). Beim Outcome der Studienteilnehmer ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen; um die 53% waren nach 6 Monaten weiterhin müde.

Bei Elnicki (1992) und Chalder (2003) wurden die Teilnehmer konsekutiv rekrutiert. Außer der Studie von Elnicki (1992) sind alle Studien multizentrisch durchgeführt worden.

Die höchste Drop-Out-Rate findet sich auch in diesem Vergleich bei Nelson (1987) (26,5%), es folgen Ridsdale (1993) (21,7%), Chalder (2003) (19%) und Elnicki (1992) (15,4%).

Nelsons Studie (1987) war die einzige mit Kontrollgruppe. Es wurden aber, wie schon erwähnt, keine Angaben zu Müdigkeitsfällen in der Kontrollgruppe gemacht.

Die 3 Studien der letzten Gruppe waren alle prospektiv angelegt. Konsekutiv wurden die Patienten nur in Cathebras' Studie (1992) rekrutiert. Alle Studien waren multizentrisch angelegt.

Nelson (1987) hatte mit 26,5% die höchste Drop-Out-Rate, bei Nijrolder (2009) konnten 12% der Patienten nicht bis zum Studienende nachbeobachtet werden, bei Cathebras (1992) bleibt die genaue Zahl der nicht verfolgten Patienten unklar.

Cathebras (1992) verglich die Symptomatik mit einer Kontrollgruppe. Von den Kontrollpatienten gaben 24,8% (im Vergleich zu 50,7% in der Müdigkeitsgruppe) nach Ablauf eines Jahres an, innerhalb dieses Zeitraums länger als 2 Wochen müde gewesen zu sein. 55,6% der Kontrollpatienten bestätigten, sich in den letzten 3 Monaten müde gefühlt zu haben (im Vergleich zu 70% in der Müdigkeitsgruppe).

Einen weiteren Vergleich mit einer Kontrollgruppe zog Kroenke (1988), dessen Studie nur im ersten Forest Plot auftaucht, da er Müdigkeit systematisch erfragt hat. Er stellte fest, dass 15% der Patienten in seiner Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres substantielle Müdigkeitssymptome entwickelten.

Quantitative Synthese

Angeichts der geringen Studienanzahl, die sich weiter reduzieren würde, wenn man klinisch und methodisch vergleichbare Standards schüfe, habe ich keine Metaanalyse zur Prognose durchgeführt.

Weitere Studien

3 der 15 Studien, die sich mit der Prognose von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung auseinander gesetzt haben, wurden in der Analyse nicht aufgeführt, da sie keine vergleichbaren Kenngrößen lieferten.

2 Studien gaben nur Durchschnittswerte für die Fatigue Scores der Patienten an (Cathebras (1995) und de Ridder (2004)). Cathebras (1995) hat festgestellt, dass Patienten, die viele somatische Symptome angaben und ihre Müdigkeit als körperlich bedingt ansahen, sich im Outcome (nach 6 Wochen) nicht von Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, unterschieden. De Ridder (2004) untersuchte den Nutzen von Coping-Strategien für die Bewältigung der Müdigkeitssymptomatik. Die Ergebnisse zeigten, dass das Verfügen über Coping-Techniken die Fatigue-Werte bei Patienten durchschnittlich verringerte, die an subakuter Müdigkeit (1-6 Monate oder 6-12 Monate) litten. Bei den Patienten, die an akuter (2-4 Wochen) oder an chronischer Müdigkeit (12-24 Monate) litten, unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant von denen der Patienten, die keine Coping-Strategien angewandt hatten.

Kroenke (1989) untersuchte die Prognose von Müdigkeitspatienten in einer retrospektiven Studie. Aus der ärztlichen Dokumentation wurden 1000 Patienten zufällig ausgewählt und die Inzidenz von Müdigkeit bestimmt. Bei den Müdigkeitspatienten wurde der Verlauf, soweit in den Akten beschrieben, analysiert. Bei 53,5% der Patienten verbesserte sich die Müdigkeit nicht. Auf welchen Zeitraum sich diese Angabe bezieht und mit welchen Standards und welcher Systematik gearbeitet wurde, bleibt jedoch unklar.

3.5.1 Abschließende Betrachtung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die Müdigkeit als Beschwerde beim Hausarztbesuch beklagen, auch nach 3-6 Monaten noch Müdigkeit angeben, wenn dies systematisch erfragt wird. Nach 12 Monaten ergibt sich ein ähnliches Bild. Nur ein sehr kleiner Teil (5%) der Patienten mit dem Hauptberatungsanlass Müdigkeit sucht den Allgemeinmediziner jedoch aktiv wegen Müdigkeit innerhalb der nächsten sechs Monate, nachdem das Symptom erstmals geklagt wurde, erneut auf.

4 Diskussion

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Fragestellungen erfolgt in den einzelnen Kapiteln des Abschnitts 4.2. (Diskussion der Ergebnisse).

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Reviewfragen und Selektionskriterien

Im Vorfeld der systematischen Übersichtsarbeit haben wir die Forschungsfragen formuliert, die in den Studien, die in die Arbeit einfließen sollten, beantwortet werden mussten. Die Reviewfragen legten wir a priori fest; Verfälschungen, die auftreten können, wenn die Reviewfragen im Nachhinein modifiziert und an die Ergebnisse angepasst werden, konnten wir so vermeiden (Kunz, Khan et al. 2009).

Hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien entschieden wir uns dafür, sämtliche quantitative Studiendesigns zuzulassen, um möglichst alle Studien zu erfassen, die für die Beantwortung unserer Fragestellungen relevant sein könnten. Studien wurden unabhängig von ihrer Studienqualität in die Übersichtsstudie aufgenommen. Dadurch konnten wir viele Studien mit einbeziehen, und da für symptomevaluierende Studien derzeit noch keine allgemeingültigen Standards existieren, haben wir zu hohe Anforderungen an die Studienqualität nicht für sinnvoll erachtet. Andererseits ergab sich durch die fehlende Einschränkung eine große Vielfalt an Qualitätsniveaus, die wir dann im Schritt der Qualitätsbewertung herausgearbeitet und bei der Metaanalyse berücksichtigt haben. Studien mit unserer Einschätzung nach mangelnder Studienqualität wurden nicht in die quantitative Synthese eingeschlossen.

Am geeignetsten waren für unsere Fragestellungen symptomevaluierende Querschnittsstudien, aber andere Designs wie epidemiologische Kohortenstudien oder randomisiert kontrollierte Interventionsstudien wurden eingeschlossen, sofern sie unsere Kriterien erfüllten. Ausgenommen von der Analyse blieben Zusammenfassungen mehrerer Studien oder Metaanalysen, da es bei einer Übersichtsarbeit sinnvoll ist, ausschließlich Primärstudien zu betrachten. Die Literaturverzeichnisse der wenigen vorliegenden Metaanalysen wurden zur Auffindung weiterer Primärstudien genutzt.

Die Studien mussten in der Primärversorgung durchgeführt worden sein, um ausschließlich die für den Allgemeinmediziner relevante Patientengruppe zu erfassen. Bei bevölkerungs-basierten Erhebungen oder Studien, die in der Sekundär- oder Tertiärversorgung durchgeführt

werden, sind durch eine andere Zusammensetzung des Teilnehmerkollektivs von unseren Ergebnissen abweichende Kenngrößen zu erwarten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien durften keine Selektion aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Ätiologie beinhalten, z.B. die ausschließliche Untersuchung von Patienten, die Zusatzsymptome neben der Müdigkeit hatten, die eine onkologische Erkrankung wahrscheinlich machen. Eine solche Konstellation hätte die Ätiologiebeurteilung deutlich verfälscht.

Bei der systematischen Übersichtsarbeit zum Thema „Müdigkeit“ entschlossen wir uns, auch Studien einzuschließen, bei denen das Symptom systematisch erfragt worden ist. Studien, bei denen Müdigkeit kein Beratungsanlass war und Müdigkeit nicht spontan vom Patienten geäußert wurde, sondern durch strukturierte Nachfrage, in mündlicher Form oder durch einen Fragebogen, wurden also nicht ausgeschlossen. Wir wählten dieses Vorgehen, da es sich bei Müdigkeit um ein subjektives Befinden handelt, bei dem die Abgrenzung zwischen physiologischem und pathologischem Zustand zuweilen schwer fällt. Viele Menschen, die unter Müdigkeit leiden, äußern dies nicht unaufgefordert beim Arztbesuch. Das bedeutet aber nicht, dass Müdigkeit für diese Patienten kein relevantes, den Alltag beeinträchtigendes medizinisches Problem darstellt. Bei Studien, die den Ansatz haben, die Patienten zunächst systematisch nach Müdigkeit zu fragen, sind die Zahlen an Müdigkeitspatienten natürlich höher, als wenn nur Patienten, die Müdigkeit spontan angeben, erfasst würden. Wir wollten solche Studien nicht unterschlagen, werteten sie aber getrennt von den übrigen Studien aus. Einer quantitativen Synthese unterzogen wir nur Studien, bei denen Müdigkeit das vom Patienten geklagte Symptom war.

4.1.2 Systematische Literaturrecherche und Studienselektion

Für die Literaturrecherche in elektronischen Datenbanken legten wir eine detaillierte Suchsyntax fest. Ziel war es, möglichst viele relevante Studien zu erfassen, also eine hohe Sensitivität zu erlangen. Die Spezifität war relativ gering; nur ein kleiner Teil der gefundenen Studien entsprach unseren Ein- und Ausschlusskriterien. Dies bedeutete einen höheren Arbeitsaufwand, jedoch bemühten wir uns, auf diese Weise sicherzustellen, dass wir keine einschlägigen Arbeiten außer Acht ließen. Des Weiteren sahen zwei Mitarbeiter die Titel, Abstracts und Volltexte unabhängig voneinander durch und gaben bei Ausschluss der Studie Gründe an, um das Risiko des Aussortierens potentiell wichtiger Studien zu verringern. Wir schlossen sämtliche fremdsprachige Studien ein, um ein breites Bild zu erhalten. Neben der Suche bei

Pubmed führten wir eine Suche mit der gleichen Syntax bei Embase durch. Die Ergebnisse überlappten sich natürlich zum Teil, aber durch die Nutzung zweier Datenbanken konnten wir die Zahl gefundener relevanter Studien erhöhen. Bei der Handsuche in den Kongressregistern des European General Practice Research Network und der North American Primary Care Research Group konnten keine zusätzlichen einschlägigen Arbeiten identifiziert werden. Eine Schneeballsuche durch die Durchsicht der Literaturverzeichnisse erwies sich als hilfreich, um weitere unseren Kriterien entsprechende Studien aufzuspüren. Ein Publikationsbias lässt sich nicht ganz eliminieren; durch die beschriebene Vorgehensweise haben wir uns bemüht, diesen zu reduzieren und so präzisere Aussagen treffen zu können.

4.1.3 Studienqualitätsbeurteilung

Für symptomevaluierende Studien gibt es derzeit noch keine einheitlichen Parameter zur Studienqualitätsbeurteilung, sodass wir eine eigene Checkliste mit Qualitätsmerkmalen entwickelt haben. Wir haben uns dabei an publizierten Qualitätsscores für randomisierte kontrollierte Studien (Donner-Banzhoff, Kunz et al. 2001) orientiert, Publikationen zum Thema (Donner-Banzhoff, Kunz et al. 2001) studiert und eigene Erfahrungen mit symptomevaluierenden Studien berücksichtigt. Mit Hilfe dieser Variablen konnten wir methodische Schwachstellen der Studien aufdecken und die qualitativ hochwertigeren Arbeiten herausfiltern.

4.1.4 Quantitative Synthese

Eine statistische Zusammenfassung von Studienergebnissen wurde nur vorgenommen, wenn eine ausreichende klinische und methodische Homogenität erreicht werden konnte. Da für die Durchführung symptomevaluierender Studien noch keine Standards wie beispielsweise für Interventionsstudien bestehen, fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Einzelstudien. Erst nach sorgfältiger Prüfung der Studiencharakteristika wurde entschieden, ob diese vergleichbar waren, sodass eine Metaanalyse sinnvoll war, oder ob es bestimmte in sich homogene Teilgruppen gab, die gemeinsam ausgewertet werden konnten. Es ist uns gelungen, für jede Fragestellung diejenigen Studien, die hinreichend kompatibel sind, herauszufiltern und statistisch zusammenzufassen, um valide klinische Aussagen treffen zu können. Eine Synthese aller Studien, die eine bestimmte Fragestellung betrachtet haben, haben wir aber aufgrund der deutlichen Heterogenität nicht vorgenommen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz von Müdigkeit

4.2.1.1 Müdigkeit als Hauptberatungsanlass

Zusammenfassung

Meine Analyse hat gezeigt, dass Müdigkeit als Hauptberatungsanlass in der Primärversorgung durchaus relevant ist. Die Studien fanden Häufigkeiten von 1,3% bis 8,4%. Diese Ergebniswerte fallen deutlich niedriger aus als der Anteil von Patienten mit Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass und der Anteil von Patienten, die Müdigkeit bei systematischer Befragung angaben. Bei der Synthese der vergleichbaren Studien erhält man einen Gesamtschätzer von 4,1%.

Interpretation

Die Studien, die neben der Müdigkeit andere gleichwertige Hauptberatungsanlässe zugelassen haben, habe ich aus der quantitativen Synthese ausgeschlossen. Folglich ist bei allen einbezogenen Studien Müdigkeit die Hauptbeschwerde und der primäre Grund für den Arztbesuch.

Die Häufigkeiten schwanken dennoch in einem nicht unerheblichen Ausmaß.

Die Interpretation dessen, was in den einzelnen Studien unter Müdigkeit verstanden wird, ist einerseits vom Patienten, der die Beschwerde äußert, abhängig. Andererseits nimmt der Arzt in einigen Studien Einfluss, wenn es seine Aufgabe war, den Studienleitern zu übermitteln, wie viele seiner Patienten Müdigkeit als Hauptberatungsanlass angaben. Die Definition von Müdigkeit kann unterschiedlich weit gefasst sein. Begriffe wie „Abgeschlagenheit“, „Erschöpfung“, „Schwäche“, „Energierlosigkeit“ usw. werden oft synonym mit Müdigkeit verwandt. Aus den Studien geht aber nicht detailliert hervor, welche Formulierungen zulässig waren. Der Umstand, dass ein Arzt jedem Patienten besonders aufmerksam zuhört und gegebenenfalls nachhakt, ob die vom Patienten geäußerte Beschwerde als Müdigkeit zu verstehen sei, kann die Häufigkeit erhöhen.

Auch andere Verhaltensweisen des Arztes können Einfluss darauf haben, wie häufig in seiner Praxis Müdigkeit als Hauptberatungsanlass vorkommt. Haben Patienten beispielsweise in der Vergangenheit den Eindruck gewonnen, dass ihr Hausarzt auf unspezifische Symptome, zu denen Müdigkeit zählt, wenig eingeht und diese als unwichtig darstellt, haben sie sich möglicherweise angewöhnt, derartige Beschwerden nicht mehr zu berichten. Cullen (2002) hat in

seiner Studie festgestellt, dass Patienten, die sich mit Müdigkeit beim Arzt vorstellten, signifikant häufiger bei einer Ärztin in Behandlung waren als bei einem männlichen Kollegen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Patienten Ärztinnen für empfänglicher für die Beschäftigung mit der Beschwerde „Müdigkeit“ halten als Ärzte. Untermauert werden kann diese Hypothese auch dadurch, dass bei Cullen (2002) 58% (n=35) der kontaktierten Ärztinnen an der Studie über Müdigkeit teilnahmen im Gegensatz zu nur 38% (n=54) der Ärzte.

Außerdem ist zu bedenken, dass Müdigkeit nicht per se einen krankhaften, störenden Zustand bezeichnet wie beispielsweise Brust- oder Bauchschmerz. Müdigkeit ist ein Empfinden, dass jeder Mensch während gewisser Zeiträume verspürt. Wie stark oder wie häufig Müdigkeit auftreten muss, damit jemand es als belastendes Problem sieht und seinem Hausarzt davon berichtet, ist individuell unterschiedlich. Es gibt keine eindeutige Methode, um die Unterscheidung zwischen physiologischer und pathologischer Müdigkeit zu treffen. Wessely beschreibt objektive Messungen von Müdigkeit, die unabhängig vom individuellen subjektiven Erleben sind, als „unattainable Holy Grail“ (Wessely 2001).

Gerade diese fehlende Objektivierbarkeit spricht dafür, dass die Häufigkeiten von soziokulturellen Faktoren beeinflusst werden, also unter anderem von dem Land, in dem die jeweilige Studie durchgeführt wurde. Die 6 gepoolten Studien sind aus 5 unterschiedlichen Ländern, und zwar 2 aus Kanada (Cathebras (1992) und Belanger (2005)) und jeweils eine aus Frankreich (Gerbaud (1999)), den Niederlanden (Kenter (1999)), Irland (Cullen (2002)) und Japan (Maeno (2002)).

Die Zusammensetzung der Studienpopulation hat auch Einfluss darauf, wie häufig Müdigkeit in der jeweiligen Praxis Hauptberatungsanlass ist. Bei einem Teil der Studien war Müdigkeit als Hauptberatungsanlass bei Frauen häufiger als bei Männern (Gerbaud (1999), Kenter (1999), Cullen (2002)). Cathebras (1992) stellte allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den sich mit Müdigkeit präsentierenden Patienten bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Bildung und des Familienstands fest.

Konsequenzen

Müdigkeit ist für einen kleinen, aber durchaus relevanten Anteil von Patienten in der Primärversorgung der Hauptberatungsanlass. Etwa jeder 25. Patient sucht seinen Hausarzt aufgrund von Müdigkeit als wichtigster Beschwerde auf. Die Ergebniswerte variieren zwischen den vergleichbaren Studien um über 3%, da Müdigkeit ein nicht objektivierbares Symptom ist. Die ermittelten Häufigkeitsraten sind außerdem von weiteren Faktoren wie Eigenschaften des Arztes, Zusammensetzung der Studienpopulation und Studienaufbau abhängig.

4.2.1.2 Müdigkeit als ein Beratungsanlass

Zusammenfassung

Wenn Müdigkeit als sekundärer Beratungsanlass berücksichtigt wird, erhöht sich die Zahl der Konsultationen, bei denen Müdigkeit eine Rolle spielt, deutlich. Der Anteil der Patienten mit Müdigkeit als einen Beratungsanlass in der Primärversorgung liegt bei ungefähr 14% bis 26%. Die Spannweite erklärt sich durch die klinischen und methodischen Unterschiede zwischen den Studien. Aufgrund der Heterogenität habe ich keine quantitative Analyse durchgeführt, sodass ich keinen Gesamtschätzer ermitteln konnte.

Interpretation

Die Zahlen der Studien unterscheiden sich vor allem aufgrund der klinischen und methodischen Heterogenität deutlich. Hohe Werte um die 25% fanden zwei Studien (Ingham (1979) und Cullen (2002)). Bei Ingham (1979) kann die Art der Befragung entscheidend gewesen sein. Die Patienten wurden befragt, bevor sie den Arzt trafen. Sie wurden gefragt, wegen welchen Problems sie den Arzt besuchten. Wenn eine der in der Studie im Fokus stehenden Beschwerden unerwähnt blieb, erkundigte sich der Interviewer explizit nach diesen Symptomen (neben Müdigkeit: Rückenschmerzen, Angst, Kopfschmerz, Depression, Reizbarkeit und Schwindel). Durch das gezielte Nachfragen wurden mehr Leute, die die Müdigkeit von sich aus eventuell nicht erwähnt hätten, auf dieses Thema aufmerksam gemacht oder daran erinnert, sodass dieses Vorgehen wahrscheinlich eine gewisse Überschätzung zur Folge hatte. Auch Cullen (2002) fand mit 25,6% eine recht hohe Häufigkeit von Müdigkeit als einen Beratungsanlass. In der Publikation wird die genaue Methodik der Symptomerfassung nicht beschrieben. Ein Faktor könnte sein, dass 62% der Studienpopulation weiblich waren und Cullen (wie auch einige andere Studienleiter) bei Frauen eine höhere Häufigkeit von Müdigkeit als bei Männern festgestellt hat. Auch durch die von mir in der Auswertung bereits beschriebene relativ niedrige Response-Rate der kontaktierten Ärzte von 45% kann das Ergebnis beeinflusst worden sein. Es könnte eine Selektion der Ärzte, die besonders für Müdigkeit sensibilisiert waren, stattgefunden haben.

Gialamas Studie (2003) unterscheidet sich von den übrigen, da sie ein retrospektives Design hatte. Man kann daran zweifeln, dass Müdigkeit wirklich in allen Fällen Beratungsanlass war. Die Akten wurden durchgesehen auf der Suche nach den Schlüsselwörtern „tiredness“, „fatigue“, „weariness“, „weakness“, „lethargy“ oder „malaise“. Man kann vermuten, dass Müdigkeit in der Regel ein substantielles Problem darstellte und nicht systematisch erfragt worden

ist. Es lässt sich jedoch nicht differenzieren, in welchen Fällen Müdigkeit Beratungsanlass war und in welchen Fällen sie erst auf Nachfrage des Arztes angegeben worden ist.

In Abu-Mouradas Studie (2010) lag die Häufigkeit von Müdigkeit als Beratungsanlass bei 18,6% der Konsultationen. Diese Studie wurde im Gaza-Streifen, also einem speziellen Setting, durchgeführt. Im Gaza-Streifen sind die Menschen schwierigen äußeren politischen und gesellschaftlichen Bedingungen ausgesetzt, deshalb ist eine Vergleichbarkeit mit Deutschland kaum gegeben. Außerdem führt Abu-Mourada nur die in der jeweiligen Altersgruppe am häufigsten vorkommenden Beratungsanlässe auf, sodass sich der Ergebniswert von 18,6% nur auf Patienten unter 45 Jahren bezieht.

Werte um die 14% ergaben sich bei Cathebras (1992) und Andrea (2003). Andrea (2003) hat seine Studie im Bereich der Arbeitsmedizin durchgeführt. Eingeschlossen waren nur aktiv arbeitende Patienten, die den Hausarzt aufsuchten. Durch den Ausschluss arbeitsunfähiger oder aus anderen Gründen nicht arbeitender Patienten wird der Gesamtanteil vermutlich unterschätzt. Es handelt sich ausschließlich um Arbeitnehmer von 45 verschiedenen Unternehmen, sodass eine Übertragung auf das Gesamtkollektiv von Patienten in der Primärversorgung, das gerade in Deutschland zu einem beträchtlichen Teil aus Rentnern besteht, schwer fällt.

Bei Cathebras' Studie (1992), in der mit 13,6% auch ein relativ niedrigen Wert ermittelt wurde, wurden sämtliche Patienten von 18-75 Jahren, die den Hausarzt mit einem neuen medizinischen Problem aufsuchten, eingeschlossen. Der Ergebniswert zeigt also den Anteil von Müdigkeit als Beratungsanlass, gemessen an allen Beratungsanlässen von Patienten mit neuem medizinischen Problem. Chronische Beschwerden, aufgrund derer die Patienten ihren Arzt bereits aufgesucht haben, wurden ausgespart. Wenn man diese Beschränkung beachtet, ist die Zahl relativ aussagekräftig, da die Studienqualität gut ist. Die Studie wurde prospektiv durchgeführt und die Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen. Sie wurde allerdings nur an 2 Gesundheitszentren in Montreal durchgeführt.

Konsequenzen

Die ermittelten Häufigkeiten für Müdigkeit als ein Beratungsanlass in der Primärversorgung liegen aufgrund der erläuterten Unterschiede recht weit auseinander. Es müssen die Zusammensetzung der Praxisbesucher und individuelle Eigenschaften des Arztes bedachtet werden, die Schwankungen erklären können.

Die am besten auf die Gesamtheit der Patienten in der Primärversorgung in Deutschland übertragbaren Ergebnisse liefern meiner Ansicht nach die Studien von Cathebras (1992) mit

13,6%, Cullen (2002) mit 25,6% und Ingham (1979) mit 26,5%. Die drei Studien sind prospektiv aufgebaut und haben eine ähnliche Zusammensetzung der Studienpopulation, die den Großteil der Patienten einschließt. Sie sind in zu deutschen Verhältnissen vergleichbaren Settings durchgeführt worden. Die Häufigkeit von Müdigkeit schätze ich nach der Analyse auf 15%-25%, das heißt, das Symptom ist bei etwa jedem vierten Patienten Beratungsanlass.

4.2.1.3 Müdigkeit bei systematischer Befragung

Zusammenfassung

Eine systematische Befragung wurde in 38 Studien durchgeführt. Die Studien fanden Ergebniswerte von 6,9% bis 74,2%. Die durchschnittlichen Werte liegen verständlicherweise deutlich höher als die Häufigkeiten von spontan geklagter Müdigkeit (als Hauptberatungsanlass oder als ein Beratungsanlass). Nach Ausschluss der Studien, die ein Zeitkriterium enthalten, also eine Minstdauer der Müdigkeit voraussetzten, fanden die Autoren Anteile, die alle über 15% lagen und sich auf bis zu 74,2% beliefen. Wenn außerdem die Studien ausgeschlossen wurden, bei denen nur bestimmte Bevölkerungsschichten untersucht wurden (beispielsweise nur Frauen, nur Männer oder nur Kinder), lagen die Werte alle über 20%.

Seit mindestens 6 Monaten bestehende Müdigkeit gaben wesentlich weniger Patienten an. Die Häufigkeiten reichen von 8,4% bis 27,2%. Bei der Metaanalyse der vergleichbaren Studien ergab sich ein Punktschätzer von 11%.

Seit mindestens 1-3 Monaten bestehende Müdigkeit beklagten bei Nachfrage 6,9% bis 29,6% der Patienten je nach Studie.

Interpretation

Durch die systematische Befragung wurde in vielen Studien versucht, das Symptom „Müdigkeit“ mit seiner großen Bandbreite an Ausprägungen enger zu fassen und eine studieneigene Definition zu Grunde zu legen. In einem Teil der Studien wurden Fatigue Scores benutzt, etablierte wie der Chalder Fatigue Score, die Epworth Sleepiness Scale, die SOFA Scale, der Rand Vitality Index, der Fatigue Score von Wessely und Powel oder aber von den Studienplanern selbst kreierte Fragebögen und Bewertungsskalen. Andere Studien arbeiteten mit einzelnen Fragen, am allgemeinsten mit der Frage, ob der Patient an Müdigkeit leidet, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden sollte. Wie die studieneigenen Kriterien, die die Grundlage für die Einordnung in „müde“ und „nicht müde“ darstellen, definiert wurden, hatte entscheidenden Einfluss auf die Höhe des ermittelten Anteils von Patienten mit dem Symptom. In ihrer Review über Fatigue-Messinstrumente untersuchten Dittner et al. (2004) (Dittner,

Wessely et al. 2004) 30 unterschiedliche Müdigkeitsskalen und stellten fest, dass diese sehr unterschiedlich aufgebaut sind und dementsprechend auch unterschiedliche Müdigkeitszustände messen. Auch die Validität ist verschieden. Der Chalder Fatigue Score wurde bei der Literaturrecherche am häufigsten zitiert (n=174). Dieser Fragebogen wurde ursprünglich im Rahmen einer Studie in der Tertiärversorgung für Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom entwickelt (Butler, Chalder et al. 1991) und erwies sich auch in der Primärversorgung als aussagekräftig (Chalder, Berelowitz et al. 1993). Der Chalder Fatigue Score setzt sich aus 11 Items zusammen. Als Antwortschema dient entweder eine 4-Punkt-Likert-Skala (weniger als normalerweise, nicht mehr als normalerweise, mehr als normalerweise, viel mehr als normalerweise) oder eine ja/nein-Wahlmöglichkeit. Die Items sind die Folgenden:

- ☐ Do you have problems with tiredness?
- ☐ Do you need to rest more?
- ☐ Do you feel sleepy or drowsy?
- ☐ Do you have problems starting things?
- ☐ Do you lack energy?
- ☐ Do your muscles have less strength?
- ☐ Do you feel weak?
- ☐ Do you have difficulty concentrating?
- ☐ Do you make slips of the tongue when speaking?
- ☐ Do you find it more difficult to find the correct word?
- ☐ Do you have problems with your memory?

Der Cut-Off-Wert wird in der Regel bei 3-4 Punkten gesetzt.

Bei allen Fragebögen handelt es sich um Konstrukte, um Müdigkeit zu definieren. Keine Skala hat sich eindeutig durchgesetzt, sodass die Studien eine große Vielfalt von Messmethoden benutzen und die Vergleichbarkeit dadurch eingeschränkt ist.

Unterschiede werden auch bei den Studien deutlich, die sich eigene Fragenkombinationen überlegt haben. Mold (2006), der eine sehr hohe Prävalenz von 71,6% festgestellt hat, fragte die Studienteilnehmer, ob sie mehr oder weniger als einmal wöchentlich müde seien. Im wörtlichen Sinne müsste jeder die Frage bejahen, da jeder im Laufe des Tages müde wird. Bei Reid (2006) musste bei den Patienten dagegen exzessive Tagesmüdigkeit vorliegen, um als an

Müdigkeit leidend klassifiziert zu werden. Bei Kroenke (1988) musste Müdigkeit neben der Minstdauer von einem Monat das wesentliche medizinische Problem darstellen und es durfte keine gravierende psychische oder somatische Erkrankung bestehen, die die Müdigkeit erklären könnte. Unter diesen Bedingungen ermittelte er eine Häufigkeit von 8,8%. Die übrigen Studien, die die Prävalenzbestimmung mit der gleichen Bezugsgröße durchgeführt haben, haben sowohl erklärte als auch unerklärte Müdigkeitspatienten eingeschlossen.

Bei diesen unterschiedlichen Herangehensweisen ist es schwierig, eine Systematik in die Ergebnisse zu bringen. Um sinnvolle Subgruppen zu formen, habe ich eine Einteilung nach vorausgesetzter Minstdauer vorgenommen. Die Häufigkeiten bei einer Minstdauer von 6 Monaten sind im unteren Bereich der Ergebnisstreuung. Sie liegen um die 11% mit Ausnahme eines Ausreißers. Bei der Studie von Bates (1993) dürfte die Fragenformulierung eine Rolle gespielt haben. Auch wiederholte Müdigkeit während der letzten 6 Monate wurde als chronisch gewertet, wobei offen gelassen wurde, wie häufig oder über welche Zeiträume die Symptomatik während des letzten halben Jahres vorgelegen haben musste.

Auch bei den Studien, die eine Minstdauer von 1-3 Monaten vorgegeben haben, liegen die Prävalenzraten unter 30%.

Einige Studien müssen aufgrund der Merkmale der Studienpopulation gesondert betrachtet werden. Einschränkungen bezüglich des Geschlechts existierten bei 4 Studien. De Rijk (2000) und Goff (2004) betrachteten ausschließlich Frauen. In de Rijks Studie gaben 74,2% der Patientinnen an, in den letzten 2 Wochen an Müdigkeit gelitten zu haben. Nur 12,3% gaben an, Müdigkeit sei einer der Gründe für den Arztbesuch. 22,4% der Frauen thematisierten Müdigkeit während des Arztgesprächs. Diese Zahl könnte durch die Befragung vorher beeinflusst worden sein, auch wenn bei der Befragung nur ein Patient dies bestätigte. In Goffs Studie (2004) war die Studienpopulation auch ausschließlich weiblich. In dieser Erhebung gaben 32,1% an, an Müdigkeit zu leiden. Bei ihr wurde nach dem Auftreten des Symptoms während des letzten Jahres gefragt. Auf den ersten Blick erscheint die Formulierung also noch weiter gefasst durch den Zeitraum von einem Jahr verglichen mit 2 Wochen. In Goffs Studie ging es allerdings nicht spezifisch um Müdigkeit, sondern den Patientinnen wurde eine Liste mit 20 Symptomen vorgelegt. Möglicherweise wollten die Befragten es vermeiden, alle Fragen zu bejahen, und haben sich stattdessen überlegt, welches Problem störender ist und leichtere Müdigkeitsgefühle unerwähnt gelassen.

Die beiden Studien, bei denen nur Männer rekrutiert wurden, fanden Häufigkeiten von 58,1% (Shiels (2004)) und 35,5% (BaHammam (2008)). In beiden Studien wurden relativ weit ge-

fasste Formulierungen gewählt. Bei Shiels Studie (2004) wurden die Patienten gefragt, ob Müdigkeit während der letzten 4 Wochen vor dem Arztbesuch aufgetreten ist. Bei BaHamams Studie (2008), die in Jordanien durchgeführt worden ist, wurden die Patienten gefragt, wie häufig sie an Tagesmüdigkeit leiden. Wenn dies ein- bis zweimal pro Woche der Fall war, wurden sie bereits als „müde“ klassifiziert.

Die Häufigkeit von Müdigkeit bei Kindern war in den analysierten Studien niedriger als bei Erwachsenen. 2 Studien haben ausschließlich Kinder und Jugendliche untersucht. Bei Archbold (2002) betrug die Prävalenzrate 15,6%, bei Mears (2004) litten 7,8% der 11-18 Jährigen an Müdigkeit. Mears hatte eine Verschärfung des Symptoms vorgenommen, da die Müdigkeit seit mindestens einem Monat bestanden haben musste. Archbold untersuchte Kinder und Jugendliche sämtlicher Altersstufen und stellte fest, dass Tagesmüdigkeit bei Schülern der späten Grundschule und der Mittelstufe am häufigsten war (um die 20%). Im Vorschulalter beobachteten die Eltern nur in etwa 10% der Fälle Tagesmüdigkeit bei ihren Kindern.

Konsequenzen

Erwartungsgemäß wurden bei systematischer Befragung sehr hohe Prävalenzraten von Müdigkeit in der Primärversorgung festgestellt. Auch bevölkerungsbasierte Datenerhebungen haben die Ubiquität von Müdigkeit wiederholt gezeigt. In einer in Deutschland durchgeführten Studie gaben 31% der über 16 Jahre alten Befragten an, an „Ermüdungserscheinungen“ zu leiden (Noelle-Neumann and Köcher 1997). In der Primärversorgung wurden sogar Anteile von bis zu über 70% festgestellt. Das Symptom Müdigkeit lässt sich nicht gut objektivieren, es ist sehr stark von der subjektiven Wahrnehmung abhängig. Die Grenzen zwischen physiologischer und pathologischer Müdigkeit sind fließend.

4.2.1.4 Prävalenz von Müdigkeit: Schlussfolgerung und Ausblick

Für Allgemeinmediziner ist es angesichts der Häufigkeit der Beschwerde wichtig, umfassend mit Müdigkeit und ihren Facetten vertraut zu sein, um Patienten, die unter Müdigkeit leiden, kompetent beraten zu können und möglicherweise notwendige diagnostische Schritte einleiten zu können. Gerade die enorm hohe Prävalenz zeigt, wie wichtig es ist, dass die Hausärzte mit den verschiedenen Ausprägungsgraden der Müdigkeit und deren Bedeutung vertraut sind. Es gilt zu differenzieren, ob Müdigkeit bei dem Patienten als harmlose Befindlichkeitsstörung auftritt, ob Müdigkeit für ihn ein sehr belastendes, möglicherweise die Lebensqualität deutlich herabsetzendes Problem darstellt oder ob es sich um Müdigkeit als Begleit- oder Präsentiersymptom im Rahmen einer gravierenden psychischen oder somatischen Erkrankung handelt.

4.2.2 Ätiologie von Müdigkeit

4.2.2.1 Anämie

Zusammenfassung

Abgesehen von einem Ausreißerwert fanden die Studien, die die Häufigkeit von Anämien bei Müdigkeitspatienten bestimmten, alle Werte unter 5%. Wenn nur zunächst unklare Müdigkeitsfälle betrachtet wurden, lagen die Werte sogar unter 2%. Bei Einbeziehung aller Müdigkeitspatienten unabhängig von bekannten Erkrankungen wurden etwas höhere Werte festgestellt. Der Effektschätzer des Random-Effects-Modells für die 3 vergleichbaren Studien, in denen spontan geklagte, klare sowie unklare Müdigkeitsfälle untersucht wurden, beläuft sich auf 2,8%.

Interpretation

Die verbreitete Annahme, dass Anämie und Müdigkeit kausal miteinander verknüpft sind, konnte in meiner Analyse nicht bestätigt werden. Auch populationsbasierte Studien zeigten keine Beziehung zwischen Anämie und Müdigkeit (Lennartsson, Bengtsson et al. 1979), (Wood and Elwood 1966), (Elwood, Waters et al. 1969). Bei Studien in der Tertiärversorgung (im Krankenhaus) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit von Anämie bei unter Müdigkeit leidenden Patienten und nicht von Müdigkeit betroffenen Patienten festgestellt werden (Dawson and Ogston 1969).

Die 2 Studien, die eine Kontrollgruppe eingerichtet hatten (Knottnerus (1986) und Kroenke (1988)), konnten bei den müden Patienten keine höhere Häufigkeit von Anämie finden als in den nicht von Müdigkeit betroffenen Vergleichsgruppen.

Nichtsdestotrotz ermittelten einige Arbeiten in meinem Pool von Studien verhältnismäßig hohe Häufigkeiten von Anämie bei müden Patienten. Morrell (1972) fand einen Anteil von 6,9%, wobei die Fallzahl mit 58 müden Patienten insgesamt recht niedrig war und das Konfidenzintervall somit entsprechend weit ausfällt (1,9%-16,7%). Außerdem gab es bei seiner Studie keinen systematischen Referenzstandard, keine Kontrollgruppe, und eine Nachbeobachtung hat nicht stattgefunden, sodass erhebliche qualitative Mängel bestehen.

Bei der anderen Studie, die mit 4,2% den zweithöchsten Wert festgestellt hat (Kirk (1990)), besteht das methodische Problem, dass sowohl primäre als auch sekundäre Ursachen für Müdigkeit zugelassen worden sind, was vermutlich zu einer Überschätzung der Häufigkeit

von Anämie als einer Müdigkeitsursache geführt hat. Außerdem ist auch hier das Konfidenzintervall aufgrund der geringen Studienteilnehmerzahl relativ groß (0,9%-11,9%).

Das Aufführen mehrerer Ursachen macht die generellen Schwierigkeiten einer kausalen Zuordnung deutlich. Die meisten Studien haben geprüft, an welchen Erkrankungen, die mit Müdigkeit assoziiert sind, müde Patienten litten. Ob es sich hierbei um die Ursache der Müdigkeit handelte oder nur um eine Komorbidität, ist nicht leicht zu beantworten. Im optimalen Fall sollte in der Studie gerade bei häufigen Erkrankungen wie Anämien eine Kontrollgruppe eingerichtet werden. Außerdem sollte jedem Patienten sinnvollerweise höchstens eine Erkrankung als Ursache zugeordnet werden oder im Zweifel sollten die in Frage kommenden Ursachen detailliert beschrieben werden. Es müsste auch eine Nachbeobachtung stattfinden. Interessant wäre es zu erfahren, ob bei den Patienten nach erfolgreicher Behandlung der Anämie keine Müdigkeitssymptome mehr bestanden haben. Diese Bedingungen sind in den zurzeit vorliegenden Studien gar nicht oder nur zum Teil erfüllt.

Konsequenzen

Nur bei einem kleinen Teil der für die Studien rekrutierten Müdigkeitspatienten wurde eine Anämie diagnostiziert. Ein kausaler Zusammenhang konnte in den Arbeiten nicht bewiesen werden. Trotzdem wurde in einzelnen Studien bei etwa 5% der an Müdigkeit leidenden Patienten eine Anämie diagnostiziert, sodass eine Untersuchung des Blutbilds bei Patienten, die an beeinträchtigender Müdigkeit leiden, im Anschluss an eine ausführliche Anamneseerhebung empfohlen werden kann (Baum, Donner-Banzhoff et al. 2011). Allerdings sollte sich der Allgemeinmediziner mit der Diagnose der Anämie als Erklärung für Müdigkeit aufgrund des fraglichen Zusammenhangs nicht zufrieden geben; er muss auch andere möglicherweise zugrunde liegende Gesundheitsstörungen und psychosoziale Probleme bedenken.

4.2.2.2 Malignom

Zusammenfassung

Bei der quantitativen Synthese habe ich einen Effektschätzer von 0,6% für die Häufigkeit von malignen Neoplasien bei Patienten mit dem Beratungsanlass „Müdigkeit“ in der Primärversorgung ermittelt. Die 3 Studien haben alle geringe Häufigkeiten von jeweils unter 1% festgestellt. Etwas höhere Häufigkeiten ergaben sich bei der systematischen Erfragung des Symptoms Müdigkeit; Die Ergebniswerte reichten bis 3%.

Interpretation

Viele Studien zeigen, dass ein Großteil der Krebspatienten, etwa 70%, unter Müdigkeit leidet (Smets, Garssen et al. 1993). Müdigkeit stellt bei vielen Krebspatienten sogar die quälendste Beschwerde dar (Tishelman, Degner et al. 2005). Durch welchen Pathomechanismus die Müdigkeitssymptome bei Krebspatienten verursacht werden, ist nicht abschließend geklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen wie die der Dysregulation von Entzündungsmediatoren, Störungen der hypothalamischen Regulierung oder Veränderungen im serotonergen System (Bower, Ganz et al. 2011), (Jager, Sleijfer et al. 2008), (Kamath, Yarbrough et al. 2009), (Strasser, Palmer et al. 2006), (Bower 2007), (Alexander, Stone et al. 2010). Außerdem spielen andere Faktoren wie emotionale Belastung, Schmerz, Schlafstörungen, Medikamentennebenwirkungen etc. eine Rolle (Mortimer, Barsevick et al. 2010).

Für unsere Fragestellung sind diese Informationen wichtig, aber wir haben den umgekehrten Fall betrachtet, und zwar, wie häufig Krebserkrankungen bei Müdigkeitspatienten in der Primärversorgung sind. Da Müdigkeit ein sehr weit verbreitetes Symptom ist und maligne Erkrankungen im Vergleich nur wenige Patienten betreffen, leidet nur ein kleiner Teil der Müdigkeitspatienten, die ihren Hausarzt und nicht etwa einen Onkologen aufsuchen, an einer bösartigen Krebserkrankung.

Die Diagnose einer malignen Neoplasie ist ein äußerst gravierender Befund für Patienten mit Müdigkeitssymptomen, die ihren Hausarzt aufsuchen. Eine solche Diagnose sollte frühzeitig gestellt werden, um möglichst rasch reagieren zu können und die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen einzuleiten. Die Prognose von Krebserkrankungen hängt oftmals entscheidend vom Zeitpunkt der Erstdiagnose ab. Aus diesem Grund ist es wichtig, zu prüfen, wie oft Müdigkeitszuständen eine maligne Erkrankung zu Grunde liegt.

Sich auf eine Entität und Ätiologie der Müdigkeit festzulegen stellt ein grundsätzliches Problem dar. Selbst bei Krebspatienten ist nicht auszuschließen, dass die Müdigkeit eine andere Ursache hat. Sie könnte zum Beispiel durch eine zusätzlich bestehende andere Erkrankung wie eine Depression oder eine Hypothyreose bedingt sein. Diese Überlegungen sind natürlich nicht leicht zu prüfen, wichtig wäre hier ein langer Nachbeobachtungszeitraum, sodass der Verlauf der Erkrankung in Beziehung zu der Entwicklung der Müdigkeitssymptomatik gesetzt werden kann.

Bei den recht niedrigen Häufigkeitsraten, die in den Studien bestimmt wurden, wäre der Vergleich mit einer Kontrollgruppe wichtig gewesen, um zu überprüfen, ob maligne Neoplasien

bei nicht an Müdigkeit leidenden Patienten in der Primärversorgung signifikant seltener vorkommen als bei Müdigkeitspatienten.

Nur zwei Studien haben die Häufigkeit von Malignomen bei müden und nicht an Müdigkeit leidenden Patienten in der Primärversorgung einander gegenübergestellt. Bei beiden Studien wurde die Müdigkeit allerdings systematisch erfragt. Kroenke (1988) fand in der Kontrollgruppe sogar eine höhere Häufigkeit von Krebsfällen (2% versus 4%), Creavin (2010) eine etwas niedrigere (2,7% versus 1,7%), wobei die Studie, wie in der Auswertung beschrieben wurde, deutliche qualitative Schwächen aufweist.

In einer aktuellen Studie von 2013 wurde ebenfalls ein niedriger positiv prädiktiver Wert für die Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung bei Müdigkeit als Beschwerde in der Primärversorgung ermittelt (Ingebrigtsen, Scheel et al. 2013). In der repräsentativen norwegischen Studie wurden die beim Hausarztbesuch geklagten Symptome von 51073 Patienten dokumentiert und untersucht, ob eine Krebserkrankung bestand bzw. sich im Laufe von 12 Monaten entwickelte. Müdigkeit war in der Studie die nach „Schmerz“ am häufigsten vorkommende Beschwerde bei den Patienten. Der positiv prädiktive Wert für Müdigkeit als Test für eine maligne Neoplasie lag nur bei 1,8%. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine bis dahin unbekannte Krebserkrankung bei Patienten mit Müdigkeitssymptomatik vorlag, betrug sogar lediglich 1,3%. Das Risiko, dass bei einem Patienten ein Karzinom bestand oder sich im Laufe eines Jahres entwickelte, war von den untersuchten Beschwerden am höchsten, wenn persistierende Magen-Darm Beschwerden existierten oder eine Blutung vorgekommen war. Der positiv prädiktive Wert lag in diesen Fällen bei 3,3% (Magen-Darm Beschwerden) bzw. 2,7% (Blutung). Wenn Müdigkeit die einzige Beschwerde darstellte, betrug die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung unter 1%. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Müdigkeitspatient an einer Krebserkrankung litt bzw. sich ein Karzinom in der Follow-Up-Zeit entwickelte, erhöhte sich, wenn bei dem Patienten noch weitere Symptome bestanden. Diese Studienergebnisse untermauern, wie wichtig die genaue Anamneseerhebung bei Müdigkeitspatienten ist. Der Allgemeinmediziner sollte stets prüfen, ob weitere Beschwerden bestehen, die Hinweise auf eine maligne Neoplasie liefern. Neben Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust und Schmerz sollte vor allem das Vorkommen organgebundener spezifischer Beschwerden geprüft werden.

Konsequenzen

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, der bei seinem Hausarzt als einzige Beschwerde über Müdigkeit klagt und bei dem keine entsprechende Vorbelastung besteht, an einer malignen Erkrankung leidet, ist gering. Eine ausführliche Anamneseerhebung und eine körperliche

Untersuchung sind die Schritte, die zunächst durchgeführt werden sollten. Umfangreiche und aufwendige Spezialuntersuchungen haben sich in den Studien nur bei begründetem Verdacht, d.h. weiteren Auffälligkeiten in Anamnese und klinischer Untersuchung, als sinnvoll erwiesen. Nichtsdestotrotz gehen Krebserkrankungen in den meisten Fällen mit Müdigkeit einher. Mögliche Verunsicherung und Befürchtungen der Patienten sollten ernst genommen werden. Eine okkulte maligne Erkrankung kann ohne entsprechende Untersuchungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Problematisch ist jedoch, dass eine umfangreiche, kostspielige Diagnostik ohne Indizien für eine gravierende Erkrankung eine Reihe von falsch positiven Untersuchungsergebnissen hervorrufen wird und zu einer Fixierung der Patienten auf potentielle somatische Ursachen führen kann. Es ist wichtig, dass der Allgemeinmediziner den richtigen Umgang mit dem Patienten findet, somatische, psychische und soziale Faktoren in seine Überlegungen bezüglich der Ätiologie mit einbezieht und diagnostische Verfahren im richtigen Maß zielführend einsetzt.

4.2.2.3 Gravierende somatische Erkrankungen

Zusammenfassung

Die Zusammenfassung in eine Kategorie von gravierenden somatischen Erkrankungen ist sinnvoll, um Informationen darüber zu erhalten, wie häufig abwendbar gefährliche Verläufe oder behandlungsbedürftige Erkrankungen der von Patienten in der Primärversorgung geklagten Müdigkeit zugrunde liegen. Die Häufigkeit zwischen den Studienergebnissen variiert je nach Studie von etwa 3% bis zu 38,5%. Diese große Spannbreite ist unter anderem durch Unterschiede im Studienaufbau, in der Zusammensetzung der Studienpopulation, in der Definition von Müdigkeit, in den untersuchten Erkrankungen und in dem gewählten Referenzstandard bedingt. Bei Berücksichtigung sämtlicher Müdigkeitsfälle unabhängig von der Kenntnis der Ursache belief sich der Anteil auf maximal 20%. Wenn nur Patienten mit unklarer Müdigkeit rekrutiert wurden, lag die Rate mit Ausnahme eines Ausreißerwerts bei bis zu 16%. Höhere Werte ergaben sich, wenn die Häufigkeiten auf Angaben der Patienten über ihre eigenen Erkrankungen basierten.

Interpretation

Müdigkeit kommt als Begleitbeschwerde bei vielen somatischen Erkrankungen, vor allem bei solchen mit chronischem Verlauf, vor. In einer Umfrage, in der in britischen Praxen registrierte Patienten kontaktiert wurden, gaben 50% der chronisch kranken Patienten an, in den letzten 2 Wochen an Müdigkeit gelitten zu haben (McAteer, Elliott et al. 2011). Welcher Mechanis-

mus zur Müdigkeit führt, ist nicht abschließend geklärt. Ähnlich wie beim Malignom spielen auch hier neben möglicherweise direkt durch den Krankheitsprozess bedingten pathophysiologischen Vorgängen andere Aspekte wie Schmerz, Schlafstörungen und psychische Störungen (z.B. Depression, Angst oder Anpassungsstörungen) eine Rolle. Aufgrund der Tatsache, dass die Pathophysiologie von Müdigkeit noch nicht ausreichend erforscht ist, fällt die Ursachenzuordnung zum Teil schwer. Wenn ein Patient an Brustschmerz leidet und im Krankenhaus mit Hilfe einer Koronarangiographie eine Stenose oder ein Verschluss eines Herzkranzgefäßes festgestellt wird, ist der kausale Zusammenhang praktisch gesichert. Müdigkeit stellt jedoch eine äußerst unspezifische Beschwerde dar, die im Rahmen einer enorm großen Zahl von Erkrankungen auftritt. In vielen Fällen wird für die Müdigkeit keine Ursache gefunden (bei Nijrolder (2009) beispielsweise bei etwa 50% der Patienten) und es kommt oft nach einer gewissen Zeit zur spontanen Remission. Es gibt keinen allgemeinen Konsens darüber, welche körperlichen Erkrankungen zu Müdigkeit führen und bei welchen es sich eher um eine Komorbidität als um die Ursache der Müdigkeit handelt. Aus diesem Grund ist es von Studie zu Studie unterschiedlich, wie eng oder weit die Ursachengruppe gefasst wurde. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, habe ich entschieden, welche Erkrankungen ich als gravierend und potentiell für die Müdigkeit verantwortlich betrachte. Wenn die Autoren die Erkrankungen nicht aufgelistet haben, sondern nur von „körperlichen Ursachen“ die Rede war, habe ich die Daten nicht in meine Kategorie aufgenommen. Wie bereits in der Auswertung beschrieben, erwies es sich trotzdem in manchen Fällen als schwierig, die Zahlen zuzuordnen, wenn z.B. von Alkoholmissbrauch die Rede war.

In den meisten Studien wurden nicht ausreichend Bemühungen unternommen, um die Kausalität zu beweisen, weswegen einige Autoren auch von Komorbiditäten statt zu Grunde liegenden Ursachen sprechen. Wenn keine Nachbeobachtung stattgefunden hat, ist es schwierig, von einem kausalen Zusammenhang auszugehen. Die Studien, die niedrigere Prävalenzraten gefunden haben, haben oft strengere Kriterien gestellt und nicht jede Begleiterkrankung als Ursache gewertet.

Das Fazit der meisten Studien ist, dass eine aufwendige Diagnostik bei „müden“ Patienten ohne andere Beschwerden oder Auffälligkeiten bei der Anamnese oder körperlichen Untersuchung in der Primärversorgung nicht sinnvoll ist.

Koch (2009) hat Patienten mit neuer unklarer Müdigkeit in 2 Gruppen eingeteilt: In der ersten Gruppe wurden beim ersten Termin Blutuntersuchungen durchgeführt. Die Personen in der zweiten Gruppe wurden 4 Wochen später Blutuntersuchungen unterzogen. Die Blutuntersuchungen bestanden aus zwei Testbatterien. Es gab eine kleine Testbatterie mit der Überprü-

fung des Hämoglobinwerts, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Glucose- und der Schilddrüsenwerte. Die umfangreichere zweite Batterie bestand aus einer Reihe von spezifischen Werten, die von einem Expertengremium festgelegt wurden: Alkalische Phosphatase, Leberwerte, Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT), Kreatinin, Differentialblutbild, Ferritin, Natrium, Laktatdehydrogenase, Leukozyten, Thyreoidea stimulierendes Hormon, Transferrinsättigung und Mononukleose-Schnelltest. Insgesamt wurde bei 3,4% der Patienten eine gravierende somatische Erkrankung festgestellt, wobei nicht bei allen die Blutuntersuchung durchgeführt worden ist. 87 Patienten, bei denen eine Blutentnahme nach 4 Wochen geplant war, sind nicht zum zweiten Termin erschienen. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse der Bluttestungen waren im Detail die Folgenden: Von den 173 Patienten, denen beim ersten Termin Blut entnommen wurde, hatten 49 Patienten bei der einfachen Testung abnorme Ergebnisse, jedoch konnte nur bei 11 von ihnen eine Erkrankung diagnostiziert werden. Bei einem relevanten Teil der Patienten (38 von 173, also etwa 22%) kam es also zu falsch positiven Ergebnissen. Durch die umfangreichere Testung wurde zusätzlich bei 2 Patienten Mononukleose festgestellt. Mononukleose wertete ich allerdings nicht als gravierende somatische Erkrankung, da es sich um eine akut bzw. subakut verlaufende Infektion handelt, die in der Regel keiner medikamentösen Behandlung bedarf. Problematisch war, dass die Zahl der falsch positiven Ergebnisse sich durch die zusätzlich untersuchten Blutwerte deutlich erhöhte (etwa 55%). Diese Resultate zeigen, dass eine umfangreiche diagnostische Abklärung von Müdigkeit in der Primärversorgung Nachteile gegenüber der Beschränkung auf wenige Basisuntersuchungen mit sich bringt. Die Untersuchungen nach 4 Wochen sind wenig aussagekräftig, da nur 14% der in diese Gruppe eingeteilten Patienten zum Termin erschienen. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass ein Teil der Patienten nicht mehr an Müdigkeit gelitten hat. Außerdem hatten einige Patienten, obwohl sie in die 4-Wochen-Gruppe eingeteilt worden sind, eine Blutentnahme am ersten Termin gefordert. Die Studie untermauert, dass es nicht ratsam ist, generell bei Müdigkeitspatienten in der Primärversorgung aufwendige, teure diagnostische Verfahren anzuwenden. Die Hausärzte sollten sich zunächst auf die Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und ein Basislabor beschränken. Beobachtendes Verhalten und Aufschieben der Blutuntersuchung ist auch eine Option. Das Risiko, dass die Patienten nicht erneut beim Arzt erscheinen, obwohl sie vielleicht weiterhin unter Müdigkeit leiden, muss allerdings abgewogen werden. Bei 2 der 19 Patienten, die in Kochs Studie nach einem Monat wiederkamen, wurden immerhin relevante Diagnosen gestellt (Diabetes mellitus und Hämochromatose).

Bei der Diagnose einer gravierenden somatischen Erkrankung war die Müdigkeit in der Regel nur eines von mehreren Symptomen, bei Diabetes mellitus z.B. sind Polyurie und Polydipsie wegweisendere Erstsymptome. Dass Müdigkeit, die als isolierte Beschwerde besteht, eine ernsthafte körperliche Erkrankung zugrunde liegt, ist eine extreme Ausnahme.

Die beiden Studien, bei denen eine Kontrollgruppe eingerichtet wurde, fanden keine Unterschiede in der Häufigkeit von gravierenden somatischen Erkrankungen zwischen unter Müdigkeit leidenden und nicht unter Müdigkeit leidenden Patienten (Kroenke (1988), Cathedras (1992)).

Konsequenzen

Patienten, die beim Hausarztbesuch über Müdigkeit klagen, leiden nur zu einem kleinen Teil an gravierenden somatischen Erkrankungen. Der Prozentsatz schwankt stark, je nachdem welche Erkrankungen mit einbezogen werden, welcher Referenzstandard der Diagnosestellung zugrunde liegt und wie Müdigkeit definiert wird. Die qualitativ hochwertigen Studien haben Häufigkeiten von maximal 18% gefunden; der Großteil dieser Studien stellte Anteile von unter 10% fest. Es muss auch immer an die Möglichkeit gedacht werden, dass es sich bei den diagnostizierten Erkrankungen um Komorbiditäten statt um die Müdigkeit verursachenden Erkrankungen handeln könnte. Müdigkeit ist ein unspezifisches Symptom, dass bei vielen chronischen somatischen Erkrankungen auftritt. Patienten, die beim Arztbesuch Müdigkeit äußern, müssen ernst genommen werden, jedoch sollte sich der diagnostische Pfad zunächst auf eine gründliche Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung und ein Basislabor beschränken. Aufwendige teure Diagnostik ist unangebracht, da es auf diese Weise zu vielen falsch positiven Untersuchungsergebnissen kommt, eine Somatisierungstendenz beim Patienten hervorgerufen werden kann und es keinen Nachweis dafür gibt, dass mehr Krankheitsfälle detektiert werden. Selbst wenn eine Erkrankung diagnostiziert wird, sollte der Hausarzt sich nicht vorschnell damit als Erklärung für die Müdigkeit zufrieden geben, sondern bedenken, dass es sich bei Müdigkeit um ein multifaktoriell verursachtes Symptom handelt und biologische, psychische und soziale Aspekte eine Rolle spielen können.

4.2.2.4 Depression

Zusammenfassung

Depression war die Müdigkeitsursache, die in den Studien, die sich mit der Ätiologie von Müdigkeit beschäftigt haben, am häufigsten untersucht wurde. Insgesamt haben 27 Studien die Häufigkeit von depressiven Störungen bestimmt. Die Ergebnisse variieren stark, deshalb

habe ich eine Unterteilung in Subgruppen entsprechend des jeweils genutzten diagnostischen Verfahrens vorgenommen.

Die Studien, bei denen die Depression im Rahmen der ärztlichen Routine erfolgte, also im Ermessen des behandelnden Arztes lag, fanden mit Ausnahme von 3 Ausreißern Häufigkeiten von etwa 16% bis 21%.

Studien, die ein standardisiertes Screening durchgeführt haben, meist in Form eines kurzen Fragebogens, stellten wesentlich höhere Anteile an depressiven Patienten unter den müden Patienten fest. Die Häufigkeiten reichen bis fast 70%.

Der Ergebniswert bei der Durchführung eines strukturierten Interviews liegt mit 17% im Bereich der Anteile, die im Rahmen der klinischen Routine ermittelt wurden.

Interpretation

Von einem deutlichen Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und Müdigkeit wird in zahlreichen Arbeiten berichtet (Wessely 1995). Die große Mehrheit, schätzungsweise um die 75%, der depressiven Patienten leidet an Müdigkeitssymptomen (Brunnhuber, Frauenknecht et al. 2004). Umgekehrt erfüllen auch viele Müdigkeitspatienten die Kriterien einer depressiven Störung.

Wessely (Wessely 1995) beschreibt in einem Übersichtsartikel über chronische Müdigkeit, dass etwa die Hälfte der Patienten, die die CFS-Kriterien erfüllen, an einer affektiven Störung leiden und weitere 25% an einer anderen psychiatrischen Störung wie Angst- oder Somatisierungsstörungen leiden. Eine bevölkerungsbasierte europaweite Studie hat gezeigt, dass die Müdigkeitssymptomatik, die von vielen depressiven Patienten berichtet wird, nicht notwendigerweise mit Schlafstörungen verknüpft ist, sondern auch als unabhängiges Symptom auftritt (Tylee, Gastpar et al. 1999).

Die Assoziation zwischen Müdigkeit und Depression wird durch die Ergebnisse meiner systematischen Übersichtsarbeit auch für Patienten in der Primärversorgung deutlich.

Besonders hohe Anteile von depressiven Patienten unter den Müdigkeitspatienten finden sich bei der Diagnosestellung anhand eines standardisierten Screenings. Es muss allerdings beachtet werden, dass es sich bei den Fragebögen um Instrumente handelt, durch die der Verdacht auf eine Depression überprüft wird, nicht aber die endgültige Diagnose gestellt werden sollte. Nichtsdestotrotz ist die hohe Zahl an positiven Testungen alarmierend und zeigt, dass Allgemeinmediziner bei Müdigkeitspatienten grundsätzlich eine zugrunde liegende psychische Störung erwägen sollten. Selbst wenn bei dem Patienten noch keine „Major“ Depression

vorliegt, setzen bereits depressive Symptome die Lebensqualität deutlich herab. Gerade der Hausarzt sollte bei diesen Depressionsvorstufen die Beschwerden des Patienten ernst nehmen und beratend tätig werden. In einer repräsentativen amerikanischen Studie wurden Patienten untersucht, die nur an depressiven Symptomen litten, aber im Sinne der Definition noch keine Depression hatten. Bei ihnen bestanden stärkere Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und bei Alltagsaktivitäten, und sie mussten durchschnittlich mehr Tage im Bett liegen (innerhalb der letzten 30 Tage) als Vergleichsgruppen mit verschiedenen chronischen Erkrankungen. Zu diesen zählten beispielsweise Diabetes mellitus, Arthritis, chronische Lungenerkrankungen und chronische gastrointestinale Erkrankungen. Nur Patienten mit chronischer Herzerkrankung schnitten in mehreren Bereichen noch schlechter ab (Wells, Stewart et al. 1989). Die Studie zeigt, wie belastend und einschränkend psychische Beschwerden für die Betroffenen sind.

Vergleiche mit Kontrollgruppen in 2 Studien zeigen, dass das Depressionsscreening bei den an Müdigkeit leidenden Patienten wesentlich häufiger positiv ausfiel als bei nicht von Müdigkeit betroffenen Patienten (57,5% im Vergleich zu 36,1% und 18,2% im Vergleich zu 8,3%). In Cathebras' (1992) Studie wurden klinisch-diagnostische Interviews durchgeführt und auch er stellte fest, dass ein großer Teil der Müdigkeitspatienten (17,2%) an einer Depression litt, in der Kontrollgruppe hingegen nur 8,8%. Ähnliche Diskrepanzen ergaben sich beim Vergleich der Lebenszeitprävalenzraten von Müdigkeit. Patienten mit der Beschwerde Müdigkeit gaben mehr als doppelt so oft wie Patienten ohne das Symptom Müdigkeit an, in ihrem Leben bereits an einer Depression oder einer Angststörung gelitten zu haben (45,2% versus 28,2%). 67,1% der Patienten mit Müdigkeit als Beratungsanlass vermuteten, dass psychosoziale Probleme zu der Symptomatik beitrugen. Durchschnittliche Werte des empfundenen Stresses waren bei Müdigkeitspatienten signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe.

Gerber (1992), der mit dem HSCL-90 Depressionsscore gearbeitet hat, bestimmte einen positiv prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Depression bei bestehender Müdigkeitssymptomatik von 60%: Bei 53 der 88 Müdigkeitspatienten bestanden depressive Symptome.

Bei den Studien, die die Diagnosefindung dem behandelnden Allgemeinmediziner überlassen haben, ist es oft undurchsichtig, wie die Ärzte im Einzelnen vorgegangen sind. Bei diesen Studien ist es wichtig, dass die Patienten nachbeobachtet werden, um keine voreilige Diagnose zu stellen. Um eine Stigmatisierung von Patienten als psychisch krank zu vermeiden, kam es bei Nijorlder (2009) möglicherweise zu einer Unterschätzung der Häufigkeit von Depressionen bei Müdigkeitspatienten. Hier sollte die eindeutige Diagnose einer Depression gestellt werden, ein Verdacht auf eine solche wurde in den Ergebnissen nicht aufgeführt. Es ist ver-

ständig, dass Allgemeinmediziner in Bezug auf die Etikettierung mit psychischen Erkrankungen zunächst ein vorsichtiges Vorgehen wählen. Wichtig ist natürlich, dass diese nicht übersehen werden. Gerade angesichts der starken Assoziation von Müdigkeit und psychischen Störungen sollten Hausärzte besonders auf Hinweise auf eine Depression achten. Gerade im Rahmen von „larvierten“ Depressionen kann es vorkommen, dass vom Patienten ausschließlich körperliche Symptome geklagt werden. Müdigkeit kann hier ein Hinweis auf eine psychische Störung sein, ohne dass der Patient von einer niedergeschlagenen Grundstimmung oder dem Verlust von Freude berichtet. Diese Form der nach der ICD-10 als „depressive Episode mit somatischem Syndrom“ (F32.x1) klassifizierten Subgruppe der Depression zu kennen ist gerade für den Hausarzt wichtig, da die betroffenen Patienten oftmals zunächst keinen Psychiater aufsuchen.

Konsequenzen

Müdigkeit ist häufig mit psychischen Störungen, vor allem mit einer Depression, assoziiert. Allgemeinmediziner sollten Müdigkeitspatienten in der Anamnese unbedingt Screeningfragen stellen, um gegebenenfalls Hinweise auf eine seelische Störung zu erhalten. Als zielführend und sehr sensitiv haben sich folgende beiden Fragen erwiesen (Baum, Donner-Banzhoff et al. 2011):

- Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, schwermütig oder hoffnungslos gefühlt?
- Haben Sie im letzten Monat oft wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten gehabt?

Wenn eine der Fragen bejaht wird, muss der Hausarzt eine Depression in Betracht ziehen und abklären, ob bei dem Patienten weitere Symptome wie beispielsweise Antriebsmangel, Konzentrationsstörungen oder vermindertes Selbstwertgefühl bestehen.

Neben depressiven Störungen sind vor allem Angststörungen eine relevante Ursache von Müdigkeit. Auch wenn noch keine psychische Erkrankung entsprechend der ICD-10-Kriterien vorliegt, können psychosoziale Belastungen eine Rolle spielen. Der behandelnde Arzt sollte sich dessen bewusst sein und Aspekte der beruflichen, familiären und sozialen Situation in der Anamnese erfragen.

4.2.2.5 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Zusammenfassung

Die Häufigkeit des chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS) bei Patienten mit dem Symptom Müdigkeit in der Primärversorgung beträgt unter 2%. Wenn strenge Einschlusskriterien gewählt werden, also beispielsweise nur Patienten mit chronischer Müdigkeit oder ohne psychische und somatische Erkrankungen als „müde“ klassifiziert werden, ergeben sich höhere Häufigkeiten.

Interpretation

In der Vergangenheit hat es erhebliche Auseinandersetzungen über die Frage gegeben, ob das chronische Müdigkeitssyndrom eine eigenständige Erkrankung darstellt (Prins, van der Meer et al. 2006). Der Pathomechanismus und die Ätiologie des CFS sind bis heute unklar. Es gibt verschiedene Hypothesen zur Ätiologie, von denen jedoch keine bewiesen werden konnte (Kochen 2012). Die unterschiedlichen Vorstellungen führten auch zu einer Diskussion über die Benennung des Syndroms. Gerade unter Betroffenen wurde die Bezeichnung „myalgische Enzephalomyelitis“ vielfach favorisiert (Prins, van der Meer et al. 2006), weil dies eine definierte somatische Störung nahelegt. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Falldefinitionen entwickelt. In den von mir analysierten Studien wurden die Oxford Klassifikation von 1991 (Sharpe, Archard et al. 1991) und die CDC-Klassifikation von 1994 benutzt (Fukuda, Straus et al. 1994). Die neueren Konsensus-Dokumente mit Kriterien zur Diagnosestellung des CFS haben in den für mich relevanten Studien noch keine Rolle gespielt.

Die Häufigkeit des chronischen Erschöpfungssyndroms auf Bevölkerungsebene ist niedrig. Sie wurde in einer Metaanalyse von 5 Studien, in denen die Diagnosestellung auf den CDC-Kriterien beruhte, auf 0,87% geschätzt (Johnston, Brenu et al. 2013). In dieser Metaanalyse wurde ein Schätzer von 1,72% für die Prävalenzrate im hausärztlichen Setting ermittelt. Diese Schätzung basiert allerdings nur auf den Ergebnissen von 2 Studien. Andere Studien fanden wesentlich niedrigere Prävalenzraten vom CFS in der Primärversorgung. Eine repräsentative englische Studie fand eine Prävalenz von 0,2% des chronischen Erschöpfungssyndroms entsprechend den CDC-Kriterien in der Primärversorgung (Nacul, Lacerda et al. 2011). Bei einer anderen britischen Studie, in der 195 Allgemeinmediziner per Post kontaktiert wurden und Angaben zu der Häufigkeit des chronischen Erschöpfungssyndroms bei ihren Patienten machen sollten, wurde eine Prävalenzrate 0,13% ermittelt (Spannbreite von 0,03%-0,27% je nach Praxis) (Ho-Yen and McNamara 1991).

In dem Großteil der Studien in meiner Übersichtsarbeit, die die Häufigkeit vom CFS bestimmt haben, wurde Müdigkeit systematisch erfragt. Diese Studien unterscheiden sich vom Ansatz her von den übrigen Arbeiten. Die Studien, bei denen nur Patienten eingeschlossen wurden, die aufgrund von Müdigkeit den Arzt aufgesucht haben oder zumindest Müdigkeit beim Arztbesuch äußerten, sind für meine Analyse relevanter. Sie bilden die Patienten ab, von denen Müdigkeit im ärztlichen Alltag thematisiert wird und die Beschwerde dem Arzt somit bekannt ist. Wenn die Müdigkeit nur durch einen komplizierten Score erkannt wird, wird der behandelnde Arzt wahrscheinlich nicht von dem Symptom erfahren.

Die 3 Studien, bei denen die Müdigkeit geklagt wurde, unterscheiden sich deutlich voneinander. Die beiden Studien, bei denen der Großteil der Müdigkeitspatienten eingeschlossen wurde, fanden Anteile von unter 2%. Die Studie von Darbishire (2003) ermittelte mit 31,2% einen sehr hohen Wert, da nur Müdigkeitspatienten ohne somatische oder psychische Erkrankungen in die Studie aufgenommen wurden. Andere Studien, bei denen Müdigkeit systematisch erfragt wurde, ermittelten auch niedrige Prävalenzen (unter 5%), sofern sie eine Ausschlussdiagnostik durchgeführt haben und der Großteil der Müdigkeitspatienten eingeschlossen wurde.

Konsequenzen

Die Häufigkeit des chronischen Erschöpfungssyndroms als Ursache von Müdigkeit bei Patienten in der Primärversorgung ist niedrig. Es handelt sich bei CFS um eine Ausschlussdiagnose, deren Ätiologie und Pathophysiologie unklar sind. Allgemeinmediziner sollten diese Diagnose als eine der letzten Möglichkeiten in Betracht ziehen, nachdem andere psychische und somatische Ursachen sorgfältig geprüft wurden. Die vorschnelle Etikettierung ist ungünstig, auch weil die Behandlungsoptionen begrenzt sind. Positive Effekte konnten in verschiedenen Studien durch leichtes aerobes Training, kognitiv-behaviorale Verfahren und Verhaltenstherapie erzielt werden (Lloyd, Hickie et al. 1993), (Whiting, Bagnall et al. 2001), (Edmonds, McGuire et al. 2004).

4.2.2.6 Schlafbezogene Atemstörungen und Schlafstörungen

Das Schlafapnoesyndrom ist die häufigste schlafbezogene Atemstörung. Man unterscheidet das obstruktive und das zentrale Schlafapnoesyndrom. Beim seltenen zentralen Schlafapnoesyndrom ist die Atemregulation im zentralen Nervensystem gestört. Der Atemantrieb ist unzureichend und fällt phasenweise sogar gänzlich aus. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es während des Schlafs durch einen repetitiven Kollaps der oberen Atemwege zu pe-

riodisch auftretenden Hypopnoen und Apnoen mit einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung. Infolge der Hypoxien kommt es häufig zu Weckreaktionen („arousals“), sodass die Schlafarchitektur relevant beeinträchtigt wird. Kardinalsymptome des Schlafapnoesyndroms sind lautes, unregelmäßiges Schnarchen mit Atempausen und vermehrte Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung. Wenn die Krankheit unbehandelt ist, geht sie mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einher (Pagel 2008). Es besteht ein kausaler Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen (v.a. zu arterieller Hypertonie) (Kiely and McNicholas 2000), (Wright, Johns et al. 1997), (Findley, Weiss et al. 1991), (Newman, Nieto et al. 2001). Mögliche schwerwiegende Folgen können Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sein. Auch aufgrund des erhöhten Unfallrisikos im Straßenverkehr (Teran-Santos, Jimenez-Gomez et al. 1999), (Leger 1994) liegt ein abwendbar gefährlicher Verlauf vor (Baum, Donner-Banzhoff et al. 2011).

Der Goldstandard zur Diagnosesicherung des Schlafapnoesyndroms ist die Polysomnographie (Pagel 2007). Die Indikation zur Polysomnographie ist gegeben, wenn sich in der Anamnese, im klinischen Befund und im nächtlichen ambulanten Schlafmonitoring der Verdacht auf das Schlafapnoesyndrom ergibt. Als Screeningmethode hat sich das Erfragen von drei Symptomen als sinnvoll erwiesen (Kump, Whalen et al. 1994), (National Heart L 1995), (Redline and Strohl 1998). Der Patient bzw. sein Partner sollten nach „Schnarchen“, „beobachteten Ersticken“ und „Einschlafen als Autofahrer“ befragt werden. Schnarchen hat als Prädiktor für das Vorliegen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms eine sehr hohe Sensitivität von ca. 97%, jedoch nur eine geringe Spezifität von ca. 48% (Kump, Whalen et al. 1994). Die Spezifität kann durch das zusätzliche Erfragen der anderen beiden Symptome erhöht werden. Weitere Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für das Bestehen des Schlafapnoesyndroms erhöhen, sind Adipositas, vergrößerter Halsumfang, männliches Geschlecht und höheres Alter (Young, Shahar et al. 2002), (Baum, Donner-Banzhoff et al. 2011).

Bei einem mittel- bis schwergradigen obstruktiven Schlafapnoesyndrom stellt die nasale kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP) die Therapiemethode der Wahl dar. Allgemeine Maßnahmen bestehen in einer Gewichtsreduktion, der Vermeidung von Alkohol, Sedativa und Hypnotika, sowie der Einhaltung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus.

Keine der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien hat Ergebnisgrößen zur Häufigkeit des Schlafapnoesyndroms unter Patienten mit Müdigkeit als Beratungsanlass in der Allgemeinmedizin genannt. In einigen Studien wurde untersucht, wie häufig die für das Schlafapnoesyndrom typischen Symptome in der Primärversorgung vorkommen. Es zeigen sich insgesamt recht hohe Prävalenzen für die Häufigkeit von Schnarchen (33-55%) (Alattar (2007), Palmer

((2005), Reid (2006), Zizi (2008)), ausgeprägter Tagesmüdigkeit (27-55%) ((Alattar (2007), Netzer (2003), Palmer (2005), Reid (2006), Zizi (2008)) sowie nächtlichen Erstickungsanfällen (13-24%) ((Alattar (2007), (Palmer (2005))). In den aufgeführten Studien wurden sowohl Patienten mit als auch ohne Müdigkeit rekrutiert. Wie viele der Müdigkeitspatienten letztlich am Schlafapnoesyndrom litten, wurde nicht beschrieben. Bei anderen Studien wurde eine Vielzahl von Ätiologien untersucht; das Schlafapnoesyndrom wurde bei keinem der Patienten diagnostiziert. Da es nicht explizit erwähnt wird, könnte es jedoch sein, dass die Ärzte nicht dafür sensibilisiert waren, sodass eine Unterschätzung nicht auszuschließen ist.

Schlafstörungen stellen in der Primärversorgung eine häufige Beschwerde dar; sie werden von jedem vierten bis fünften Patienten beklagt (20-26%) (Wittchen, Krause et al. 2001). Bei Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ sollte der Allgemeinmediziner eine Schlafanamnese vornehmen.

Die ermittelten Häufigkeiten des Schlafapnoesyndroms sind deutlich niedriger. Auf Bevölkerungsebene beläuft sich die Prävalenz auf ca. 4% (Young, Palta et al. 1993), (Bixler, Vgontzas et al. 2001).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Häufigkeit in der Allgemeinmedizin höher ist (Dement and Netzer 2000); in diesem Setting sind noch repräsentative Untersuchungen zur besseren Einschätzung nötig.

Das Schlafapnoesyndrom sollte als mögliche Ursache von Müdigkeit in zukünftigen Studien, die die Ätiologie von Müdigkeit in der Primärversorgung untersuchen, besser berücksichtigt werden. Es stellt eine mögliche Ursache vermehrter Tagesmüdigkeit mit abwendbar gefährlichem Verlauf dar. Angesichts der recht niedrigen Prävalenz von bis zu 4% auf Bevölkerungsebene wären in symptomevaluierenden Studien relativ hohe Fallzahlen von Patienten mit dem Symptom „Müdigkeit“ nötig, um eine valide Aussage treffen zu können.

4.2.2.7 Ätiologie von Müdigkeit: Schlussfolgerung und Ausblick

Müdigkeitssymptomen kann eine große Bandbreite an Ursachen zugrunde liegen. Es ist oft schwierig, die Beschwerde einer einzelnen Erkrankung zuzuordnen. Die Studien sind sehr heterogen in ihren methodischen und klinischen Merkmalen und weitere Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig. Die Studien zeigen, dass relativ selten eine gravierende somatische Erkrankung die Ursache der Müdigkeit ist. Müdigkeit ist allerdings eine Begleiterscheinung einer Reihe von chronischen internistischen und neurologischen Erkrankungen, sodass eine genaue körperliche Untersuchung und ein Basislabor durchgeführt werden sollten. Eine dar-

über hinaus gehende diagnostische Abklärung hinsichtlich organischer Erkrankungen ist nur bei Auffälligkeiten in den zuvor genannten durchgeführten Untersuchungen ratsam.

Müdigkeit ist deutlich mit psychischen Störungen assoziiert, sodass gerade eine ausführliche Anamneseerhebung und ein Screening für depressive Störungen bedeutsam sind.

Oft ist Müdigkeit vermutlich multifaktoriell bedingt, sodass sich der Allgemeinmediziner, wenn er eine Gesundheitsstörung, wie beispielsweise eine Anämie, feststellt, nicht mit dieser als Ursache der Müdigkeit zufrieden geben sollte. Der Patient muss im Ganzen betrachtet werden; psychische, biologische und soziale Aspekte sollten bei der Diagnosefindung bedacht werden.

4.2.3 Prognose

Zusammenfassung

Nach 3-4 Monaten gaben etwa 60%-70% der Patienten, die Müdigkeit spontan beim Arzt beklagt hatten, weiterhin Müdigkeitssymptome an. Nach 6 Monaten litten 50%-60% der Patienten in den analysierten Studien weiterhin an Müdigkeit. Nach 12 Monaten lag der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen die Müdigkeitssymptomatik nicht abgeklungen war, bei etwa 45%-50%. Zu bedenken ist, dass sich die Symptomatik zusätzlich bei einem relevanten Teil der Studienteilnehmer besserte, jedoch nicht ganz verschwand.

Negative Prognosefaktoren, die in mehreren Studien gefunden wurden, waren psychische Störungen wie Depression und Angststörungen, längere Dauer der Müdigkeit, Erwartung, dass die Beschwerde chronisch bestehen wird, und geringe soziale Unterstützung. Weitere Faktoren, die in einzelnen Studien eine Rolle spielten, wurden in der Auswertung aufgeführt.

Interpretation

Um eine größere Vergleichbarkeit der Studien herzustellen, habe ich wie schon bei den vorherigen Fragestellungen nur die Studien detailliert analysiert und vergleichend einander gegenübergestellt, bei denen Müdigkeit das vom Patienten spontan geklagte Symptom war. Studien, bei denen Müdigkeit systematisch erfragt wurde, betrachteten eine andere weiter gefasste Gruppe von Patienten. Für den Hausarzt ist es jedoch vor allem wichtig zu wissen, welcher Verlauf für Patienten zu erwarten ist, die ihn aufgrund von Müdigkeit aufsuchen oder Müdigkeit als relevante Beschwerde vortragen.

Die Studie von Kenter (2003), die im Rahmen des Transition-Projects durchgeführt wurde, muss von den restlichen Studien gesondert beurteilt werden. Sie zeigt, dass nur ein kleiner

Teil der Patienten (5%), die sich aufgrund von Müdigkeit beim Arzt vorstellten, nach mehr als 6 Monaten erneut Müdigkeit beim Hausarzt beklagten. Für 95% der Patienten stellte Müdigkeit nach einem Jahr keinen Beratungsanlass mehr dar. Diese Zahlen liefern allerdings keine Aussage darüber, wie groß der Anteil der Patienten war, die tatsächlich noch an Müdigkeit litten. Einerseits war möglicherweise bei vielen Patienten die Müdigkeitssymptomatik abgeklungen, andererseits besteht die Möglichkeit, dass ein Teil der Patienten zwar noch an Müdigkeit litt, diese aber nicht mehr beim Arztbesuch thematisierte oder den Arzt nicht mehr aufgrund dieser Beschwerde aufsuchte. Vor allem die hohe Zahl an unklaren Müdigkeitsfällen, die sich bei der Analyse der Ätiologie gezeigt hat, könnte dafür verantwortlich sein, dass viele Patienten Müdigkeit nur einmalig mit ihrem Arzt besprachen. Wenn der Arzt keine Ursache fand und somit auch keine direkten Therapieoptionen anbieten konnte, haben viele Patienten womöglich unabhängig davon, ob Müdigkeit als Symptom noch vorlag, diese nicht mehr mit dem Hausarzt besprochen. Diese Hypothese liegt nahe, vor allem angesichts der hohen Zahl an weiterhin über Müdigkeit klagenden Patienten, die die übrigen Studien fanden. Bei diesen Studien wurden die Patienten nach einer gewissen Zeit explizit nach dem Fortbestehen der Symptomatik gefragt. Man sieht also, dass es eine große Diskrepanz zwischen subjektiver Wahrnehmung von Müdigkeit und dem Konsultationsverhalten von Patienten in der Primärversorgung besteht. Bei systematischer Erfragung von Müdigkeit beim Follow-Up-Termin gab ein Großteil der Patienten an, weiterhin von Müdigkeit betroffen zu sein.

Ein grundsätzliches Problem war, dass die meisten Studien bei ihrer Einstufung von Personen als Müdigkeitspatienten eine Mindestdauer von Müdigkeit vorausgesetzt haben. Das heißt, es wurden nicht alle Patienten mit dem Symptom Müdigkeit erfasst, sondern nur solche, bei denen das Symptom bereits seit einer bestimmten Zeit bestanden hatte, sodass ein gewisser Grad an Chronizität als Einschlusskriterium diente. Valdin (1989), der eine hohe Mindestdauer von zwölf Monaten voraussetzte, fand den höchsten Anteil an weiterhin von Müdigkeit betroffenen Studienteilnehmern. Nur zwei Studien wählten die Mindestdauer nicht als Selektionskriterium zu Studienbeginn (Cathebras (1992) und Nijrolder (2009)). Bei dem Vergleich der Studienergebnisse stellt man fest, dass der Anteil von Müdigkeitspatienten, die nach 3-4 Monaten noch symptomatisch sind, bei Valdinis Studie (1989), mit vorausgesetzter Mindestdauer von einem Jahr, deutlich höher ist als bei Nijrolders Studie (2009), der keine Mindestdauer voraussetzte (77,3% versus 57,7%). Nichtsdestotrotz litt auch bei den Studien ohne Zeitfaktor ein relevanter Teil der Patienten nach Monaten noch an Müdigkeit. Neben dem Zeitkriterium spielt die Definition von Müdigkeit eine entscheidende Rolle. Ein Vergleich mit der existierenden Literatur zeigt, dass bei ausschließlicher Betrachtung von CFS-Fällen die

Chronizitätsraten enorm hoch sind. In einer Review, die Studien aus Primär- und Sekundärversorgung ausgewertet hat, zeigte sich, dass Müdigkeit bei den meisten CFS-Patienten ein lang anhaltender Zustand war. Bei den 4 Studien, die eine definierte Nachbeobachtungszeit zugrunde gelegt hatten (1-3 Jahre), gaben nur 0-6% der Müdigkeitspatienten an, keine relevante Müdigkeit mehr zu verspüren (Joyce, Hotopf et al. 1997). In einer an die Ergebnisse von Joyce anknüpfenden Übersichtsarbeit wird festgestellt, dass die Heilungsrate von CFS und chronischer Müdigkeit im Krankenhaussetting bei den eingeschlossenen Studien durchschnittlich 23,5% betrug (Cairns and Hotopf 2005). Die Remissionsraten waren für den Großteil der Arbeiten auch hier deutlich unter 10%. Bei einer Studie klagten 70% nicht mehr über Müdigkeit, wobei die Nachbeobachtungszeit 10 Jahre betrug.

Hohe Remissionsraten zeigen sich dagegen, wenn Müdigkeit weit gefasst wird, beispielsweise an kein Zeitkriterium geknüpft ist, und auch wenn die Studienpopulation sich aus relativ gesunden Patienten mit geringer psychischer Komorbidität zusammensetzt. Bei einer Studie, bei der Patienten zunächst per Postumfrage nach Müdigkeit gefragt worden sind, litten <1% nach mehr als 7 Monaten weiterhin an „reiner Müdigkeit“, definiert als Müdigkeit ohne eine damit assoziierte psychische Störung (van der Linden, Chalder et al. 1999).

Die in den einzelnen Studien untersuchten prognostischen Faktoren unterschieden sich größtenteils, deswegen sind allgemeingültige Aussagen schwer ableitbar. Nur wenige potentielle Prognosefaktoren wurden von mehreren Studien untersucht. Das Bestehen psychischer Symptome wurde in 2 Studien als signifikanter negativer Prognosefaktor identifiziert. In einer Review, bei dem zusätzlich bevölkerungsbasierte Studien mit einbezogen wurden, konnte der Schweregrad der Müdigkeitssymptomatik bei Studienbeginn als relevanter Parameter bestimmt werden (Nijrolder, van der Horst et al. 2008). In dieser Review ist eine multizentrische repräsentative niederländische Studie noch nicht enthalten, bei der 41 Faktoren im Hinblick auf ihre prognostische Aussagekraft bei Müdigkeitspatienten geprüft wurden (Nijrolder (2009)). Auch in dieser Studie wurde festgestellt, dass der Schweregrad der Symptomatik ein wichtiger Einflussfaktor ist. Der behandelnde Arzt sollte also nicht nur zur Ursachenabklärung, sondern auch zur Abschätzung und Beeinflussung der Prognose psychische Symptome erfragen. Die Erwartung des Patienten, dass die Müdigkeit chronisch verlaufen wird, wurde in der niederländischen Studie als zweitwichtigster negativer Prognosefaktor gefunden. Die negative Zukunftssicht ist ebenso wie die psychische Symptomatik eine beeinflussbare Variable. Durch Aufklärung durch den Arzt und durch den Aufbau einer guten Arzt-Patienten-Beziehung kann gegebenenfalls eine positivere, zuversichtlichere Sichtweise des Patienten erreicht werden.

Die Ursache der Müdigkeit spielt für die Prognose sicherlich eine relevante Rolle. Diese wurde aber in den in meine Arbeit einfließenden Studien nicht untersucht. Wie im Abschnitt zur Ätiologie von Müdigkeit ausführlich erörtert wurde, ist die Festlegung auf eine der Müdigkeit zugrunde liegenden Ursache oftmals sehr schwierig. Eine Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Ursachen von Müdigkeit auf die Prognose wäre trotzdem wichtig. Einige Studien, die Kenngrößen zur Prognose von Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung geliefert haben, haben nur Patienten mit unklarer Müdigkeit rekrutiert, das heißt, Patienten, für deren Müdigkeit eine Ätiologie bekannt war, wurden ausgeschlossen. Bei dem Großteil der Studien wurden jedoch sämtliche Müdigkeitspatienten eingeschlossen. Bei diesen Erhebungen wäre eine Untersuchung der Prognose mit einer Differenzierung gemäß der Ursache der Beschwerde interessant.

Konsequenzen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Großteil der Patienten auch nach 3-12 Monaten noch symptomatisch ist. Ein sehr kleiner Teil von 5% aller Müdigkeitspatienten, sucht den Arzt wegen dieser Beschwerde nach einem Jahr erneut auf. Aufgrund des Einflusses sehr unterschiedlicher Faktoren auf die Prognose sollte der Arzt sich der verschiedenen Dimensionen von Müdigkeit bewusst sein und seinem Handeln das bio-psycho-soziale Modell zugrunde legen. Eine weitere Erforschung der Prognosefaktoren in Studien mit großen Fallzahlen ist notwendig.

4.2.4 Ausblick

Die ermittelten Prävalenzraten untermauern die Relevanz der Beschwerde und die Notwendigkeit der Leitlinie Müdigkeit. Eine Leitlinie zu Müdigkeit in der Primärversorgung wurde im deutschsprachigen Raum 2002 erstmals von der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) veröffentlicht. 2011 erfolgte eine umfassende Überarbeitung der Leitlinie (Baum, Donner-Banzhoff et al. 2011). Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit ermittelten Daten und Ergebnisse sind in die neue Version der Leitlinie eingeflossen. Mit Hilfe der Leitlinie werden Allgemeinmediziner über das Symptom Müdigkeit und seine Facetten sowie abwendbar gefährliche Verläufe aufgeklärt, es werden Hilfen zum Umgang mit den betroffenen Patienten geliefert und bestimmte diagnostische Vorgehensweisen und Behandlungspfade empfohlen.

5 Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Symptomevaluierende Studien untersuchen die Prävalenz, Ätiologien und die Prognose von Symptomen in definierten Versorgungs-Settings. In meiner Arbeit präsentiere ich eine Übersicht solcher Studien zu der Beschwerde „Müdigkeit“ in der Primärversorgung. Müdigkeit ist ein vielschichtiges, subjektives Befinden, das einerseits physiologisch und harmlos sein kann, aber auch im Rahmen von psychischen oder somatischen Erkrankungen auftritt. Gerade weil Müdigkeit sehr weit gefasst ist und von unterschiedlicher Bedeutung sein kann, ist eine symptomorientierte Herangehensweise für den Allgemeinmediziner sinnvoll. Für ihn ist es wichtig, die Wahrscheinlichkeit dafür einzuschätzen, dass eine behandlungsbedürftige Erkrankung mit abwendbar gefährlichem Verlauf bei einem Patienten mit der Beschwerde „Müdigkeit“ vorliegt.

Vorläufige Ergebnisse dieser Arbeit sind bereits in die aktualisierte DEGAM-Leitlinie zu „Müdigkeit“ eingeflossen.

5.2 Methoden

Nach Festlegung einer detaillierten Suchsyntax wurden in den Datenbanken Medline und Embase die einschlägigen Publikationen anhand von definierten Einschlusskriterien herausgefiltert. Zusätzlich wurde eine Handsuche in Kongressregistern des European General Practice Research Network und der North American Primary Care Research Group durchgeführt und die Literaturverzeichnisse der einschlägigen Arbeiten wurden durchgesehen, um weitere potentiell relevante Publikationen zu identifizieren. Zwei unabhängige Beurteiler prüften, ob die Arbeiten die von uns zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Die Daten der einschlägigen Arbeiten wurden extrahiert und die Studienqualität wurde anhand von 14 Qualitätsparametern beurteilt.

5.3 Hauptergebnisse

Aus der Literaturrecherche wurden 81 Studien in die Übersicht aufgenommen. Aus ihnen ergibt sich, dass Müdigkeit eine weit verbreitete Gesundheitsbeschwerde darstellt. Die Studien waren jedoch hinsichtlich ihrer klinischen und methodischen Charakteristika sehr heterogen, sodass ich oftmals Subgruppen, die für eine quantitative Synthese geeignet waren, ge-

bildet habe. Besonders hohe Prävalenzen von bis zu etwa 70% zeigten sich bei systematischer Befragung der Patienten. Frei geklagte Müdigkeit als primärer oder sekundärer Beratungsanlass kam bei 13%-26% der Patienten vor. Studien, die nur Patienten mit Müdigkeit als Hauptkonsultationsgrund berücksichtigten, gelangten zu niedrigeren Häufigkeitsangaben, die in den Studienmerkmalen vergleichbaren Studien lieferten einen Punktschätzer von 4,1%. Müdigkeit war bei der Mehrheit der Patienten mit psychischen Erkrankungen, besonders Depression und Angststörungen, assoziiert. Gravierende somatische Ursachen traten selten auf, wenn die Erkrankungen nicht zu weit gefasst wurden und Kriterien, die auf eine Kausalität hinweisen, wie beispielsweise die zeitliche Beziehung, beachtet wurden. Eine Anämie lag bei etwa 2,1% der Müdigkeitspatienten vor, die Müdigkeit als Beschwerde spontan beim Arzt geäußert haben. Maligne Neoplasien wurden in allen Studien, in denen Müdigkeit nicht systematisch erfragt wurde, bei unter 1% der Patienten diagnostiziert. Einige Arbeiten untersuchten die Prävalenz des Chronischen Müdigkeitssyndroms. Wenn als „müde“ nicht nur Patienten definiert wurden, die bereits die wesentlichen Kriterien für CFS erfüllten, wurde festgestellt, dass nur ein kleiner Teil der Patienten (unter 5%) mit dem Symptom Müdigkeit in der Primärversorgung unter CFS litt. Bei einem Großteil der Patienten bestand die Müdigkeitssymptomatik auch nach mehreren Monaten fort. Nur ein kleiner Teil von etwa 5% der Patienten suchte den Allgemeinmediziner jedoch erneut wegen des Symptoms auf.

5.4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Übersichtsarbeit belegt quantitativ, dass Müdigkeit eine sehr häufige Gesundheitsbeschwerde in der Primärversorgung darstellt. Für den Allgemeinmediziner sind Kenntnisse über die unterschiedlichen Ausprägungsgrade von Müdigkeit von großer Bedeutung. Es ergibt sich eine Spannbreite von Müdigkeit als harmlosem, nur bei systematischer Befragung angegebenem Symptom ohne nennenswerten Krankheitswert bis hin zu Müdigkeit als chronische die Lebensqualität deutlich beeinträchtigende Beschwerde. Schwierigkeiten bei der Auswertung ergaben sich dadurch, dass ein Teil der Studien erhebliche Mängel in der Studienqualität aufwies. Diese Studien konnten nicht in die statistische Analyse einbezogen werden. Die quantitative Synthese der Ergebnisse war zudem zum Teil problematisch und nur für Subgruppen möglich, da die Studien sich in ihren klinischen und methodischen Charakteristika stark voneinander unterschieden. Insgesamt zeigt diese Übersichtsarbeit, dass Müdigkeit als isolierter, vorübergehender Zustand auftreten kann, aber auch im Rahmen zahlreicher psychischer und somatischer Erkrankungen vorkommt. Wichtig für den behandelnden Arzt ist es, zu bedenken, dass Müdigkeit diverse Ursachen haben kann und in vielen Fällen von einer multi-

faktoriellen Genese auszugehen ist. Da bei Patienten, die Müdigkeit im hausärztlichen Setting angaben, selten gravierende somatische Ursachen zu Grunde liegen, sind umfassende, kostspielige diagnostische Verfahren, wenn keine Hinweise auf eine organische Erkrankung bestehen, nicht angemessen. Häufig ist Müdigkeit mit psychischen Störungen assoziiert, sodass eine ausführliche Anamnese mit Erfragung psychischer Symptome vor allem in Hinblick auf Depressionen empfehlenswert ist.

6 Summary

6.1 Introduction

Symptom-evaluating studies investigate the prevalence, aetiologies and the prognosis of certain symptoms in well-defined medical care settings. In this dissertation a survey of those studies on tiredness as a symptom in primary care is presented. Tiredness is a multi-layered, subjective state, which may be physiological and harmless, but sometimes occurs in the context of psychological or somatic illnesses. Since tiredness is a broad term with a variety of meanings, a symptom-oriented approach is recommended for the general practitioner. For him it is important to be able to assess the likelihood of a patient suffering from tiredness to have an illness that requires treatment in order to prevent avertable dangerous consequences.

Preliminary results of this meta-study have already been included in the updated DEGAM-Leitlinie.

6.2 Methods

After specifying a detailed search syntax the pertinent publications were identified from Medline and Embase, using predefined inclusion criteria. Additionally a manual search was conducted in the congress indices of the European General Practice Research Network and the North American Primary Care Research Group, and the references of the already included papers were inspected to find further potentially relevant studies. Two independent reviewers examined whether the studies met our previously defined inclusion and exclusion criteria. The results of all relevant papers were extracted and discussed in detail. The quality of the studies was evaluated in terms of fourteen defined criteria.

6.3 Main Results

81 studies from the literature search were included in the survey. They show that tiredness is a widespread health grievance. However the studies were quite heterogeneous so that subgroups that were suitable for a quantitative synthesis were frequently selected. Particularly high prevalences of up to about 70% were found if the patients were systematically interviewed about the symptom. Without being explicitly asked, 13–26% of the patients complained about tiredness as a primary or secondary reason of consultation. Studies taking into account only patients complaining about tiredness as their main symptom indicated lower frequencies; Stud-

ies that were comparable in their key features yielded a point estimate of 4.1%. For the majority of patients tiredness was associated with psychological disorders, in particular depression and anxiety. Severe somatic causes occurred rarely, provided that the definitions of the illnesses were not too broad and criteria pointing at a causal relation (such as a temporal relation) were taken into account. About 2.1% of the patients who have spontaneously complained about tiredness had anemia. Malignancies were diagnosed for less than 1% of the patients in all studies in which tiredness was not systematically interrogated. Some papers investigated the prevalence of the chronic fatigue syndrome. In studies in which not only those patients were defined as “tired” who already satisfied the main criteria of CFS, it was detected that in primary care only a small portion of patients (less than 5%) with the symptom tiredness suffered from CFS. For the majority of patients tiredness was still present after several months but only approximately 5% of them returned to the general practitioner because of this symptom.

6.4 Discussion and Conclusions

This survey provides quantitative evidence that tiredness is a very frequent health problem in primary care. For the general practitioner knowledge about the different degrees of severity of tiredness is of great importance. Tiredness can be a harmless symptom that patients only mention when they are systematically interviewed, but also a chronic condition, seriously lowering the quality of life. The evaluation was difficult because the quality of some studies showed serious deficiencies. These studies could not be included in the statistical analysis. The quantitative synthesis was occasionally problematic and only possible for subgroups since the studies differed strongly in their clinical and methodological characteristics. The survey shows that tiredness can occur as an isolated, transitory condition but also in the context of various psychological and somatic diseases. For the physician in charge it is important to keep in mind that tiredness can have various causes and that in many cases a multi-factorial background has to be assumed. Since severe somatic causes for tiredness in primary care patients are rarely found, a comprehensive and expensive diagnostic investigation is not appropriate if no specific indications are present. Tiredness is often associated with psychological disorders so that a thorough anamnesis including psychological symptoms especially concerning depressive disorders is recommended.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Eingeschlossene Primärstudien

1. Abu-Mourada, T., A. Koutis, A. Alegakis, A. Markaki, C. Jildeh, C. Lionis and A. Philalithis (2010). "Self-reported health complaints in a primary care population living under stressful conditions in the Gaza Strip, Palestine." *Med Confl Surviv* 26(1): 68-79.
2. Adury, K., N. Andrews, F. Zarrouf and N. Foldvary-Schaefer (2009). "Use of the epworth sleepiness scale in a general medicine population." *Sleep* 32: A338.
3. Aggarwal, V. R., J. McBeth, J. M. Zakrzewska, M. Lunt and G. J. Macfarlane (2006). "The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors?" *Int J Epidemiol* 35(2): 468-476.
4. Al-Khathami, A. D. (2005). "Symptoms analysis of mental illness among Saudi adults attending Primary Care." *Neurosciences* 10(1): 73-75.
5. Alattar, M., J. J. Harrington, C. M. Mitchell and P. Sloane (2007). "Sleep problems in primary care: a North Carolina Family Practice Research Network (NC-FP-RN) study." *J Am Board Fam Med* 20(4): 365-374.
6. Andrea, H., I. J. Kant, A. J. Beurskens, J. F. Metsemakers and C. P. Van Schayck (2003). "Associations between fatigue attributions and fatigue, health, and psychosocial work characteristics: a study among employees visiting a physician with fatigue." *Occup Environ Med* 60 Suppl 1: i99-104.
7. Antunes, E. and T. Paiva (2010). "Prevalence of insomnia complaints in an urban-rural primary health care centre and its consequences on quality of life." *Journal of Sleep Research* 19: 293.
8. Archbold, K. H., K. J. Pituch, P. Panahi and R. D. Chervin (2002). "Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics." *Journal of Pediatrics* 140(1): 97-102.
9. BaHammam, A. S., M. S. Alrajeh, H. H. Al-Jahdali and A. A. BinSaeed (2008). "Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in middle-aged Saudi males in primary care." *Saudi Medical Journal* 29(3): 423-426.
10. Bates, D. W., W. Schmitt, D. Buchwald, N. C. Ware, J. Lee, E. Thoyer, R. J. Kornish and A. L. Komaroff (1993). "Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice." *Arch Intern Med* 153(24): 2759-2765.
11. Bayram, C., H. Britt, G. Miller and L. Valenti. (2009). "Evidence-practice gap in GP pathology test ordering: a comparison of BEACH pathology data and recommended testing.", from [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0E51CD51AD3017F8CA257B360002E9FD/\\$File/Evidence-practice%20gap%20in%20GP%20pathology%20test%20ordering.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0E51CD51AD3017F8CA257B360002E9FD/$File/Evidence-practice%20gap%20in%20GP%20pathology%20test%20ordering.pdf).
12. Belanger, L., R. Ladouceur and C. M. Morin (2005). "Generalized anxiety disorder and health care use." *Can Fam Physician* 51: 1362-1363.
13. Bensing, J. M., R. L. Hulsman and K. M. Schreurs (1999). "Gender differences in fatigue: biopsychosocial factors relating to fatigue in men and women." *Med Care* 37(10): 1078-1083.

14. Bruijnzeels, M. A., M. Foets, J. C. van der Wouden, W. J. van den Heuvel and A. Prins (1998). "Everyday symptoms in childhood: occurrence and general practitioner consultation rates." *Br J Gen Pract* 48(426): 880-884.
15. Cathebras, P., L. Jacquin, M. le Gal, C. Fayol, K. Bouchou and H. Rousset (1995). "Correlates of somatic causal attributions in primary care patients with fatigue." *Psychother Psychosom* 63(3-4): 174-180.
16. Cathebras, P. J., J. M. Robbins, L. J. Kirmayer and B. C. Hayton (1992). "Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome." *J Gen Intern Med* 7(3): 276-286.
17. Chalder, T., E. Godfrey, L. Ridsdale, M. King and S. Wessely (2003). "Predictors of outcome in a fatigued population in primary care following a randomized controlled trial." *Psychol Med* 33(2): 283-287.
18. Cho, H. J., P. R. Menezes, M. Hotopf, D. Bhugra and S. Wessely (2009). "Comparative epidemiology of chronic fatigue syndrome in Brazilian and British primary care: prevalence and recognition." *Br J Psychiatry* 194(2): 117-122.
19. Creavin, S. T., K. M. Dunn, C. D. Mallen, I. Nijrolder and D. A. van der Windt (2010). "Co-occurrence and associations of pain and fatigue in a community sample of Dutch adults." *Eur J Pain* 14(3): 327-334.
20. Cullen, W., Y. Kearney and G. Bury (2002). "Prevalence of fatigue in general practice." *Ir J Med Sci* 171(1): 10-12.
21. Darbishire, L., L. Ridsdale and P. T. Seed (2003). "Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care." *Br J Gen Pract* 53(491): 441-445.
22. David, A., A. Pelosi, E. McDonald, D. Stephens, D. Ledger, R. Rathbone and A. Mann (1990). "Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders." *BMJ* 301(6762): 1199-1202.
23. de Ridder, D., P. Leseman and A. de Rijk (2004). "Predicting the short-term course of fatigue symptoms: does adjustment of habitual coping strategies matter?" *Br J Health Psychol* 9(Pt 1): 67-80.
24. de Rijk, A. E., K. M. Schreurs and J. M. Bensing (1999). "Complaints of fatigue: related to too much as well as too little external stimulation?" *J Behav Med* 22(6): 549-573.
25. de Rijk, A. E., K. M. Schreurs and J. M. Bensing (2000). "Patient factors related to the presentation of fatigue complaints: results from a women's general health care practice." *Women Health* 30(4): 121-136.
26. de Waal, M. W., I. A. Arnold, P. Spinhoven, J. A. Eekhof and A. M. van Hemert (2005). "The reporting of specific physical symptoms for mental distress in general practice." *J Psychosom Res* 59(2): 89-95.
27. Elnicki, D. M., W. T. Shockcor, J. E. Brick and D. Beynon (1992). "Evaluating the complaint of fatigue in primary care: diagnoses and outcomes." *Am J Med* 93(3): 303-306.
28. Friedlander, H. S. (1962). "Fatigue as a presenting symptom: management in general practice." *Curr Ther Res Clin Exp* 4: 441-449.
29. Fuhrer, R. (1994). "[Epidemiology of fatigue in general practice]." *Encephale* 20 Spec No 3: 603-609.
30. Gerbaud, J. L. and M. Sardet (1999). "Tiredness: A illness?. [French] La fatigue: Une maladie?" *Revue du Praticien - Medecine Generale* 13(479): 1947-1952.

31. Gerber, P. D., J. E. Barrett, J. A. Barrett, T. E. Oxman, E. Manheimer, R. Smith and R. D. Whiting (1992). "The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients." *J Gen Intern Med* 7(2): 170-173.
32. Gialamas, A., J. J. Beilby, N. L. Pratt, R. Henning, J. E. Marley and J. F. Roddick (2003). "Investigating tiredness in Australian general practice. Do pathology tests help in diagnosis?" *Aust Fam Physician* 32(8): 663-666.
33. Goff, B. A., L. S. Mandel, C. H. Melancon and H. G. Muntz (2004). "Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics." *JAMA* 291(22): 2705-2712.
34. Hall, D. G., S. D. Sanders and W. H. Replogle (1994). "Fatigue: a new approach to an old problem." *J Miss State Med Assoc* 35(6): 155-160.
35. Hickie, I., A. Koschera, D. Hadzi-Pavlovic, B. Bennett and A. Lloyd (1999). "The temporal stability and co-morbidity of prolonged fatigue: a longitudinal study in primary care." *Psychol Med* 29(4): 855-861.
36. Hickie, I. B., A. W. Hooker, D. Hadzi-Pavlovic, B. K. Bennett, A. J. Wilson and A. R. Lloyd (1996). "Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates." *Med J Aust* 164(10): 585-588.
37. Ingham, J. G. and P. M. Miller (1979). "Symptom prevalence and severity in a general practice population." *Journal of Epidemiology and Community Health* 33(3): 191-198.
38. Jerrett, W. A. (1981). "Lethargy in general practice." *Practitioner* 225(1355): 731-737.
39. Katerndahl, D. A. (1993). "Differentiation of physical and psychological fatigue." *Fam Pract Res J* 13(1): 81-91.
40. Kenter, E. G. and I. M. Okkes (1999). "[Patients with fatigue in family practice: prevalence and treatment]." *Ned Tijdschr Geneesk* 143(15): 796-801.
41. Kenter, E. G., I. M. Okkes, S. K. Oskam and H. Lamberts (2003). "Tiredness in Dutch family practice. Data on patients complaining of and/or diagnosed with 'tiredness'." *Fam Pract* 20(4): 434-440.
42. Kenter, E. G., I. M. Okkes, S. K. Oskam and H. Lamberts (2007). "Once tired, always tired? Limitations in function over time of tired patients in Dutch general practice." *Eur J Gen Pract* 13(2): 67-74.
43. Khassawneh, B., M. Ghazzawi, Y. Khader, M. Alomari, Z. Amarin, B. Shahrour and M. Hammouda (2009). "Symptoms and risk of obstructive sleep apnea in primary care patients in Jordan." *Sleep Breath* 13(3): 227-232.
44. Kim, C. H., H. C. Shin and C. W. Won (2005). "Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study." *J Korean Med Sci* 20(4): 529-534.
45. Kirk, J., R. Douglass, E. Nelson, J. Jaffe, A. Lopez, J. Ohler, C. Blanchard, R. Chapman, G. McHugo and K. Stone (1990). "Chief complaint of fatigue: a prospective study." *J Fam Pract* 30(1): 33-39; discussion 39-41.
46. Knottnerus, J. A., P. G. Knipschild, J. W. van Wersch and A. H. Sijstermanns (1986). "[Unexplained fatigue and hemoglobin level; a study of family practice patients]." *Ned Tijdschr Geneesk* 130(9): 402-405.
47. Koch, H., M. A. van Bokhoven, G. ter Riet, J. T. van Alphen-Jager, T. van der Weijden, G. J. Dinant and P. J. Bindels (2009). "Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial." *Br J Gen Pract* 59(561): e93-100.

48. Kroenke, K., M. E. Arrington and A. D. Mangelsdorff (1990). "The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy." *Archives of Internal Medicine* 150(8): 1685-1689.
49. Kroenke, K. and A. D. Mangelsdorff (1989). "Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome." *Am J Med* 86(3): 262-266.
50. Kroenke, K., D. R. Wood, A. D. Mangelsdorff, N. J. Meier and J. B. Powell (1988). "Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome." *JAMA* 260(7): 929-934.
51. Lawrie, S. M., D. N. Manders, J. R. Geddes and A. J. Pelosi (1997). "A population-based incidence study of chronic fatigue." *Psychol Med* 27(2): 343-353.
52. Lee, S., H. Yu, Y. Wing, C. Chan, A. M. Lee, D. T. Lee, C. Chen, K. Lin and M. G. Weiss (2000). "Psychiatric morbidity and illness experience of primary care patients with chronic fatigue in Hong Kong." *Am J Psychiatry* 157(3): 380-384.
53. Maeno, T., Y. Kizawa, Y. Ueno, Y. Nakata and T. Sato (2002). "Depression among primary care patients with complaints of headache and general fatigue." *Primary Care Psychiatry* 8(2): 69-72.
54. Maghout-Juratli, S., J. Janisse, K. Schwartz and B. B. Arnetz (2010). "The causal role of fatigue in the stress-perceived health relationship: a MetroNet study." *J Am Board Fam Med* 23(2): 212-219.
55. Mann, A. H., E. Mc Donald, H. Cope, A. Pelosi and A. David (1994). "[Epidemiologic study of chronic fatigue in primary care (general practice)]." *Encephale* 20 Spec No 3: 575-579.
56. Manu, P., D. A. Matthews and T. J. Lane (1993). "Food intolerance in patients with chronic fatigue." *Int J Eat Disord* 13(2): 203-209.
57. Maurice-Tison, S., M. Bourgeois, P. Perez and R. Salamon (1994). "[Fatigue and signs of depressive symptoms in general practice in Aquitaine]." *Encephale* 20 Spec No 3: 611-614.
58. McDonald, E., A. S. David, A. J. Pelosi and A. H. Mann (1993). "Chronic fatigue in primary care attenders." *Psychological Medicine* 23(4): 987-998.
59. McIlvenny, S., A. DeGlume, M. Elewa, O. Fernandez and P. Dormer (2000). "Factors associated with fatigue in a family medicine clinic in the United Arab Emirates." *Fam Pract* 17(5): 408-413.
60. Mears, C. J., R. R. Taylor, K. M. Jordan and H. J. Binns (2004). "Sociodemographic and symptom correlates of fatigue in an adolescent primary care sample." *J Adolesc Health* 35(6): 528e 521-526.
61. Meeuwesen, L., J. Bensing and A. van den Brink-Muinen (2002). "Communicating fatigue in general practice and the role of gender." *Patient Educ Couns* 48(3): 233-242.
62. Mold, J. W., J. H. Woolley and Z. Nagykalldi (2006). "Associations between night sweats and other sleep disturbances: An OKPRN study." *Ann Fam Med* 4(5): 423-426.
63. Morrell, D. C. (1972). "Symptom interpretation in general practice." *J R Coll Gen Pract* 22(118): 297-309.
64. Morrison, J. D. (1980). "Fatigue as a presenting complaint in family practice." *J Fam Pract* 10(5): 795-801.
65. Nelson, E., J. Kirk, G. McHugo, R. Douglass, J. Ohler, J. Wasson and M. Zubkoff (1987). "Chief complaint fatigue: a longitudinal study from the patient's perspective." *Fam Pract Res J* 6(4): 175-188.

66. Netzer, N. C., J. J. Hoegel, D. Loube, C. M. Netzer, B. Hay, R. Alvarez-Sala and K. P. Strohl (2003). "Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care." *Chest* 124(4): 1406-1414.
67. Netzer, N. C., R. A. Stoohs, C. M. Netzer, K. Clark and K. P. Strohl (1999). "Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome." *Ann Intern Med* 131(7): 485-491.
68. Nijrolder, I., D. van der Windt, H. de Vries and H. van der Horst (2009). "Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care." *CMAJ* 181(10): 683-687.
69. Nijrolder, I., D. van der Windt and H. van der Horst (2009). "Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care." *Br J Gen Pract* 59(561): e101-109.
70. Nijrolder, I., D. A. van der Windt, J. W. Twisk and H. E. van der Horst (2010). "Fatigue in primary care: longitudinal associations with pain." *Pain* 150(2): 351-357.
71. Nijrolder, I., D. A. van der Windt and H. E. van der Horst (2008). "Prognosis of fatigue and functioning in primary care: a 1-year follow-up study." *Ann Fam Med* 6(6): 519-527.
72. Okkes, I. M., S. K. Oskam and H. Lamberts (2002). "The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians." *J Fam Pract* 51(1): 31-36.
73. Palmer, E. L., D. Wingfield, K. Jamrozik and M. R. Partridge (2005). "A pilot study to assess the possible methods of determining the burden of obstructive sleep apnoea syndrome in primary care." *Prim Care Respir J* 14(3): 131-142.
74. Pawlikowska, T., T. Chalder, S. R. Hirsch, P. Wallace, D. J. Wright and S. C. Wessely (1994). "Population based study of fatigue and psychological distress." *BMJ* 308(6931): 763-766.
75. Reid, K. J., Z. Martinovich, S. Finkel, J. Statsinger, R. Golden, K. Harter and P. C. Zee (2006). "Sleep: a marker of physical and mental health in the elderly." *Am J Geriatr Psychiatry* 14(10): 860-866.
76. Ridsdale, L., A. Evans, W. Jerrett, S. Mandalia, K. Osler and H. Vora (1993). "Patients with fatigue in general practice: a prospective study." *BMJ* 307(6896): 103-106.
77. Ridsdale, L., E. Godfrey, T. Chalder, P. Seed, M. King, P. Wallace and S. Wessely (2001). "Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomised trial." *Br J Gen Pract* 51(462): 19-24.
78. Sabes-Figuera, R., P. McCrone, M. Hurley, M. King, A. N. Donaldson and L. Ridsdale (2010). "The hidden cost of chronic fatigue to patients and their families." *BMC Health Serv Res* 10: 56.
79. Sha, M. C., C. M. Callahan, S. R. Counsell, G. R. Westmoreland, T. E. Stump and K. Kroenke (2005). "Physical symptoms as a predictor of health care use and mortality among older adults." *Am J Med* 118(3): 301-306.
80. Shiels, C., M. Gabbay, C. Dowrick and C. Hulbert (2004). "Depression in men attending a rural general practice: factors associated with prevalence of depressive symptoms and diagnosis." *Br J Psychiatry* 185: 239-244.
81. Sugarman, J. R. and A. O. Berg (1984). "Evaluation of fatigue in a family practice." *J Fam Pract* 19(5): 643-647.
82. Valadini, A., S. Steinhardt and E. Feldman (1989). "Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults." *Fam Pract* 6(4): 286-291.

83. Valdini, A. F., S. Steinhardt, J. Valicenti and A. Jaffe (1988). "A one-year follow-up of fatigued patients." *J Fam Pract* 26(1): 33-38.
84. van der Linden, G., T. Chalder, I. Hickie, A. Koschera, P. Sham and S. Wessely (1999). "Fatigue and psychiatric disorder: different or the same?" *Psychol Med* 29(4): 863-868.
85. Vital Durand, D., S. Francois, R. Nove-Josserand, S. Durupt, I. Durieu, Y. Morel and H. Rousset (2004). "[Haemochromatosis screening in 120 patients complaining with persistant fatigue]." *Rev Med Interne* 25(9): 623-628.
86. Zizi, F., G. Jean-Louis, S. Fernandez, H. von Gizycki, J. M. Lazar, J. Nunes and C. D. Brown (2008). "Symptoms of obstructive sleep apnea in a Caribbean sample." *Sleep Breath* 12(4): 317-322.

7.2 Sekundärliteratur

4. (2007). "Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis: NICE guideline 2007." from <http://guidance.nice.org.uk/CG53/NICEGuidance/pdf/English>.
5. 2012). "Canadian Expert Consensus Panel Clinical Case Definition for ME/CFS.", from <http://www.cfids-cab.org/MESA/ccpc.html>.
6. (2012). "Transition Project." from <http://www.transitieproject.nl/>.
7. (2014). "The Cochrane Collaboration." from <http://www.cochrane.org/about-us>.
8. Alexander, S., P. Stone, S. White, P. Andrews, S. Nussey and G. Bano (2010). "Evaluation of central serotonin sensitivity in breast cancer survivors with cancer-related fatigue syndrome." *J Pain Symptom Manage* 40(6): 892-898.
9. Baum, E., N. Donner-Banzhoff, C. Dörr and P. Maisel. (2011). "Müdigkeit, DEGAM-Leitlinie Nr. 2." from http://leitlinien.degam.de/uploads/media/DEGAM_LL_Muedigkeit_Langfassung_2011_2.pdf.
10. Bixler, E. O., A. N. Vgontzas, H. M. Lin, T. Ten Have, J. Rein, A. Vela-Bueno and A. Kales (2001). "Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender." *Am J Respir Crit Care Med* 163(3 Pt 1): 608-613.
11. Bortz, J., G. Lienert and K. Boehnke (2008). *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Berlin, Springer Verlag.
12. Bower, J. E. (2007). "Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors." *Brain Behav Immun* 21(7): 863-871.
13. Bower, J. E., P. A. Ganz, M. R. Irwin, L. Kwan, E. C. Breen and S. W. Cole (2011). "Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism?" *J Clin Oncol* 29(26): 3517-3522.
14. Brunnhuber, S., S. Frauenknecht and K. Lieb (2004). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. München, Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH.
15. Butler, S., T. Chalder, M. Ron and S. Wessely (1991). "Cognitive behaviour therapy in chronic fatigue syndrome." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(2): 153-158.
16. Cairns, R. and M. Hotopf (2005). "A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome." *Occup Med (Lond)* 55(1): 20-31.

17. Chalder, T., G. Berelowitz, T. Pawlikowska, L. Watts, S. Wessely, D. Wright and E. P. Wallace (1993). "Development of a fatigue scale." *J Psychosom Res* 37(2): 147-153.
18. Committee, W. I. C. C. (2001). Internationale Klassifizierung der medizinischen Primärversorgung ICD-10. Heidelberg, Springer-Verlag.
19. Dawson, A. A. and D. Ogston (1969). "An evaluation of the diagnostic significance of some symptoms and physical signs in chronic iron-deficiency anaemia." *Proc Nutr Soc* 28(2): 59A-60A.
20. Dement, W. C. and N. C. Netzer (2000). "Primary Care: Is It the Setting to Address Sleep Disorders?" *Sleep Breath* 4(1): 1-XX.
21. Dittner, A. J., S. C. Wessely and R. G. Brown (2004). "The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers." *J Psychosom Res* 56(2): 157-170.
22. Donner-Banzhoff, N. (2008). "[Dealing with uncertainty in general medical practice]." *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 102(1): 13-18.
23. Donner-Banzhoff, N., R. Kunz and W. Rosser (2001). "Studies of symptoms in primary care." *Fam Pract* 18(1): 33-38.
24. Edmonds, M., H. McGuire and J. Price (2004). "Exercise therapy for chronic fatigue syndrome." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD003200.
25. Elwood, P. C., W. E. Waters, W. J. Greene, P. Sweetnam and M. M. Wood (1969). "Symptoms and circulating haemoglobin level." *J Chronic Dis* 21(9): 615-628.
26. Findley, L. J., J. W. Weiss and E. R. Jabour (1991). "Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury." *Arch Intern Med* 151(7): 1451-1452.
27. Fukuda, K., S. E. Straus, I. Hickie, M. C. Sharpe, J. G. Dobbins and A. Komaroff (1994). "The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group." *Ann Intern Med* 121(12): 953-959.
28. Hautzinger, M. (2003). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. Weinheim, Beltz.
29. Haynes, R., D. Sackett, G. Guyatt and P. Tugwell (2005). Clinical Epidemiology: How to do Clinical Practice Research. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
30. Herold, G. (2012). Innere Medizin 2012. Köln, Herold, Gerd.
31. Hill, A. B. (1965). "The Environment and Disease: Association or Causation?" *Proc R Soc Med* 58: 295-300.
32. Ho-Yen, D. O. and I. McNamara (1991). "General practitioners' experience of the chronic fatigue syndrome." *Br J Gen Pract* 41(349): 324-326.
33. Ingebrigtsen, S. G., B. I. Scheel, B. Hart, T. Thorsen and K. Holtedahl (2013). "Frequency of 'warning signs of cancer' in Norwegian general practice, with prospective recording of subsequent cancer." *Fam Pract* 30(2): 153-160.
34. Jager, A., S. Sleijfer and C. C. van der Rijt (2008). "The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator?" *Eur J Cancer* 44(2): 175-181.
35. Johnston, S., E. W. Brenu, D. Staines and S. Marshall-Gradisnik (2013). "The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis." *Clin Epidemiol* 5: 105-110.
36. Joyce, J., M. Hotopf and S. Wessely (1997). "The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review." *QJM* 90(3): 223-233.

37. Kamath, J., G. G. Yarbrough, A. J. Prange, Jr. and A. Winokur (2009). "The thyrotropin-releasing hormone (TRH)-immune system homeostatic hypothesis." *Pharmacol Ther* 121(1): 20-28.
38. Kiely, J. L. and W. T. McNicholas (2000). "Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome." *Eur Respir J* 16(1): 128-133.
39. Knottnerus, J. A. and J. W. Muris (2003). "Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study." *J Clin Epidemiol* 56(11): 1118-1128.
40. Kochen, M. (2012). *Duale Reihe Allgemeinmedizin und Familienmedizin*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
41. Kump, K., C. Whalen, P. V. Tishler, I. Browner, V. Ferrette, K. P. Strohl, C. Rosenberg and S. Redline (1994). "Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire." *Am J Respir Crit Care Med* 150(3): 735-741.
42. Kunz, R., K. Khan, J. Kleijnen and G. Antes (2009). *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. Bern, Verlag Hans Huber, Hogrefe AG.
43. Kunz, R., G. Ollenschläger, H. Raspe, G. Jonitz and N. Donner-Banzhoff (2007). *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
44. Leger, D. (1994). "The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research." *Sleep* 17(1): 84-93.
45. Lennartsson, J., C. Bengtsson, L. Hallberg and E. Tibblin (1979). "Characteristics of anaemic women. The population study of women in Goteborg 1968-1969." *Scand J Haematol* 22(1): 17-24.
46. Linde, K. (2002). "Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen - Anwendungsbeispiele und empirisch-methodische Untersuchungen." from <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/linde-klaus-2002-12-03/PDF/Linde.pdf>.
47. Lloyd, A. R., I. Hickie, A. Brockman, C. Hickie, A. Wilson, J. Dwyer and D. Wakefield (1993). "Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial." *Am J Med* 94(2): 197-203.
48. McAteer, A., A. M. Elliott and P. C. Hannaford (2011). "Ascertaining the size of the symptom iceberg in a UK-wide community-based survey." *Br J Gen Pract* 61(582): e1-11.
49. Mortimer, J. E., A. M. Barsevick, C. L. Bennett, A. M. Berger, C. Cleeland, S. R. DeVader, C. Escalante, J. Gilreath, A. Hurria, T. R. Mendoza and H. S. Rugo (2010). "Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee." *J Natl Compr Canc Netw* 8(12): 1331-1339.
50. Nacul, L. C., E. M. Lacerda, D. Pheby, P. Champion, M. Molokhia, S. Fayyaz, J. C. Leite, F. Poland, A. Howe and M. L. Drachler (2011). "Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care." *BMC Med* 9: 91.
51. National Heart L, a. B. I. N. (1995). "Sleep Apnea: Is your patient at risk?" NIH Publication No 95-3803.
52. Newman, A. B., F. J. Nieto, U. Guidry, B. K. Lind, S. Redline, T. G. Pickering, S. F. Quan and G. Sleep Heart Health Study Research (2001). "Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study." *Am J Epidemiol* 154(1): 50-59.
53. Nijrolder, I., H. van der Horst and D. van der Windt (2008). "Prognosis of fatigue. A systematic review." *J Psychosom Res* 64(4): 335-349.

54. Noelle-Neumann, E. and R. Köcher (1997). Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997. Allensbach, Verlag für Demoskopie.
55. Pagel, J. F. (2008). "The burden of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness." *J Fam Pract* 57(8 Suppl): S3-8.
56. Prins, J. B., J. W. van der Meer and G. Bleijenberg (2006). "Chronic fatigue syndrome." *Lancet* 367(9507): 346-355.
57. Redline, S. and K. P. Strohl (1998). "Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome." *Clin Chest Med* 19(1): 1-19.
58. Richardson, W. S., M. C. Wilson, G. H. Guyatt, D. J. Cook and J. Nishikawa (1999). "Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group." *JAMA* 281(13): 1214-1219.
59. Sharpe, M. C., L. C. Archard, J. E. Banatvala, L. K. Borysiewicz, A. W. Clare, A. David, R. H. Edwards, K. E. Hawton, H. P. Lambert, R. J. Lane and et al. (1991). "A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research." *J R Soc Med* 84(2): 118-121.
60. Smets, E. M., B. Garssen, A. L. Schuster-Uitterhoeve and J. C. de Haes (1993). "Fatigue in cancer patients." *Br J Cancer* 68(2): 220-224.
61. Strasser, F., J. L. Palmer, L. R. Schover, S. W. Yusuf, K. Pisters, R. Vassilopoulou-Sellin, B. DeGracia, J. S. Willey and E. Bruera (2006). "The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study." *Cancer* 107(12): 2949-2957.
62. Teran-Santos, J., A. Jimenez-Gomez and J. Cordero-Guevara (1999). "The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander." *N Engl J Med* 340(11): 847-851.
63. Tishelman, C., L. F. Degner, A. Rudman, K. Bertilsson, R. Bond, E. Broberger, E. Doukali and H. Levealahti (2005). "Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity." *Cancer* 104(9): 2013-2021.
64. Tylee, A., M. Gastpar, J. P. Lepine and J. Mendlewicz (1999). "Identification of depressed patient types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) survey. DEPRES Steering Committee." *Int Clin Psychopharmacol* 14(3): 153-165.
65. van der Linden, G., T. Chalder, I. Hickie, A. Koschera, P. Sham and S. Wessely (1999). "Fatigue and psychiatric disorder: different or the same?" *Psychol Med* 29(4): 863-868.
66. Wells, K. B., A. Stewart, R. D. Hays, M. A. Burnam, W. Rogers, M. Daniels, S. Berry, S. Greenfield and J. Ware (1989). "The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study." *JAMA* 262(7): 914-919.
67. Wessely, S. (1995). "The epidemiology of chronic fatigue syndrome." *Epidemiol Rev* 17(1): 139-151.
68. Wessely, S. (2001). "Chronic fatigue: symptom and syndrome." *Ann Intern Med* 134(9 Pt 2): 838-843.
69. Whiting, P., A. M. Bagnall, A. J. Sowden, J. E. Cornell, C. D. Mulrow and G. Ramirez (2001). "Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review." *JAMA* 286(11): 1360-1368.
70. Wittchen, H. U., P. Krause, M. Hofler, D. Pittrow, S. Winter, B. Spiegel, G. Hajak, D. Riemann, A. Steiger and H. Pfister (2001). "[NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia

Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]." Fortschr Med Orig 119(1): 9-19.

71. Wood, M. M. and P. C. Elwood (1966). "Symptoms of iron deficiency anaemia. A community survey." Br J Prev Soc Med 20(3): 117-121.
72. Wright, J., R. Johns, I. Watt, A. Melville and T. Sheldon (1997). "Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence." BMJ 314(7084): 851-860.
73. Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber and S. Badr (1993). "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults." N Engl J Med 328(17): 1230-1235.
74. Young, T., E. Shahar, F. J. Nieto, S. Redline, A. B. Newman, D. J. Gottlieb, J. A. Walsleben, L. Finn, P. Enright, J. M. Samet and G. Sleep Heart Health Study Research (2002). "Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study." Arch Intern Med 162(8): 893-900.

8 Anhang

8.1 Anlage 1

Tab. 24: Tabelle aller einschlägigen Studien

Erstautor, Jahr	Land	Prävalenz	Ätiologie	Prognose	Fallzahl	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Symptomdefinition
Friedlander, 1962	USA		X		71	Spontan berichtet	Gemischt	"Unbearable fatigue"
Morrell, 1972	GB	X	X		58	Spontan berichtet	Hauptanlass	Neues Symptom, das innerhalb der letzten 12 Monate mit keinem Arzt besprochen wurde
Ingham, 1979	GB	X			279	Symptom erfragt	Unklar	Neues Symptom, wegen Müdigkeit keinen Arzt in den letzten 4 Wochen aufgesucht
Morrison, 1980	USA	X	X		176	Spontan berichtet	Unklar	Ursache unklar
Jerrett, 1981	GB	X	X		300	Spontan berichtet	Gemischt	Müdigkeit als ein wesentliches Problem ("tiredness", "need of tonic", "run down", etc.)
Sugarman, 1984	USA	X	X		118	Spontan berichtet	Unklar	Ursache unklar
Knotterus, 1986	NL		X		174	Spontan berichtet	Gemischt	Neues Symptom
Nelson, 1987	USA		X	X	83	Spontan berichtet	Hauptanlass	Mind. 1 Monat
Kroenke, 1988	USA	X	X	X	102	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit als bedeutendes ("major") Problem, Ursache unklar, seit mind. 30 Tagen
Valdini, 1988	USA	X	X	X	115	Symptom erfragt	Unklar	Höchstens 14 Punkte im Rand Index of Vitality (RIV)
Kroenke, 1989	USA		X	X	82	Spontan berichtet	Unklar	3 Jahres Inzidenz des Symptoms von 1000 zufällig ausgewählten Patienten durch Akteneinsicht
Valdini, 1989	USA		X	X	22	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 1 Jahr, Ursache unklar
David, 1990	GB	X	X		70	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 3 Monaten, mind. 9 Punkte im Fatigue Fragebogen
Kirk, 1990	USA		X		71	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 1 Monat, wichtiges Problem
Kroenke, 1990	USA	X			135	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit als wesentliches Problem
Cathebras, 1992	CN	X	X	X	93	Spontan berichtet	Gemischt	Entweder durch Patientenbefragungen ("Warum sind Sie heute hier?") oder durch Angabe des Arztes als Beratungsanlass
Elnicki, 1992	USA		X	X	52	Spontan berichtet	Hauptanlass	Müdigkeit seit mehr als 1 Monat, Ursache unklar

Gerber, 1992	USA	X	X		88	Spontan berichtet	Hauptanlass	Keine nähere Definition von Müdigkeit
Bates, 1993	USA	X	X	X	271	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monate, "Have you felt unusual fatigue or loss of energy, either constantly or repeatedly, for at least the past six months ?"
Katerndahl, 1993	USA	X	X		17	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 2 Monaten, Rand Vitality Index (RVI) unter 14 Punkte
Manu, 1993	USA		X		200	Unklar	Unklar	Seit mind. 1 Monat, mind. die Hälfte der Zeit
McDonald, 1993	GB	X	X		77	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monaten, mind. 9 Punkte im Fatigue-Score
Ridsdale, 1993	GB		X	X	220	Spontan berichtet	Hauptanlass	"being knackered, lethargic, run down or tired all the time", seit mind. 2 Wochen
Fuhrer, 1994	F	X	X		1182	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 14 Tagen
Hall, 1994	GB		X		197	Spontan berichtet	Gemischt	Diagnose oder Erwähnung von Müdigkeit in Krankenakte
Mann, 1994	GB	X	X		77	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monaten, mind. 9 Punkte im Fatigue Score von Wessely und Powel
Maurice-Tison, 1994	F	X			1019	Symptom erfragt	Unklar	"Fatigue ou baisse d'énergie"
Pawlikowska, 1994	GB	X			5799	Symptom erfragt	Unklar	Mind. 9 Punkte im Fatigue Questionnaire
Cathébras, 1995	F			X	228	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 15 Tagen, Ursache unklar
Hickie, 1996	AUS	X	X		399	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 1 Monat, SOFA Scale mind. 3
Lawrie, 1997	IRL		X		41	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monaten, mind. 9 Punkte im Fatigue Questionnaire
Bruijnzeels, 1998	NL	X			77	Symptom erfragt	Unklar	Auftreten von Müdigkeit innerhalb von 3 Wochen, durch Eltern beobachtet
Bensing, 1999	NL	X			2913	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit in den letzten 2 Wochen
de Rijk, 1999	NL	X			403	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit in den letzten 2 Wochen
Gerbaud, 1999	F	X			43	Spontan berichtet	Hauptanlass	Keine nähere Definition von Müdigkeit
Hickie, 1999	AUS	X	X	X	143	Symptom erfragt	Unklar	SOFA Scale mind. 3
Kenter, 1999	NL	X			5915	Spontan berichtet	Hauptanlass	In der Akte als Müdigkeitsepisode vermerkt
Netzer, 1999	USA	X			279	Symptom erfragt	Unklar	Tagesmüdigkeit oder Fatigue mindestens 3-4 mal pro Woche (Berlin Questionnaire)
van der Linden, 1999	ZA	X	X		287	Symptom erfragt	Unklar	Mind. 4 Punkte im CFQ
de Rijk, 2000	NL	X			155	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeitssymptomatik während der letzten 2 Wochen
Lee, 2000	HK		X		100	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monaten mindestens die Hälfte der Zeit, Ursache unklar
McIlvenny, 2000	UAE	X			93	Symptom erfragt	Unklar	Fatigue Scale

Archbold, 2002	USA	X			162	Symptom erfragt	Unklar	≥2 von 4 Symptomen im Pediatric Sleep Questionnaire
Cullen, 2002	IRL	X			366	Spontan berichtet	Gemischt	Genaue Definition unklar, Müdigkeit als primärer oder sekundärer Beratungsanlass
Maeno, 2002	J	X	X		157	Spontan berichtet	Hauptanlass	Allgemeine Müdigkeit/Erschöpfungszustände („general fatigue“)
Meeuwesen, 2002	NL	X			347	Symptom erfragt	Unklar	Auftreten in den letzten 2 Wochen. Außerdem gab es einen Fatigue Fragebogen mit 10 Items zum Schweregrad der Müdigkeit. Patienten mit mind. 6 Punkten wurden als "considerably fatigued" klassifiziert: n=146 (25,17%). 1-5 Punkte hatten 201 Patienten (34,74% von allen Studienteilnehmern).
Andrea, 2003	NL	X	X		322	Spontan berichtet	Gemischt	"Fatigue-related visite"
Chalder, 2003	GB			X	160	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 3 Monate
Darbishire, 2003	GB		X		141	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 6 Monate, Ursache unklar
Gialamas, 2003	AUS	X	X		12291	Spontan berichtet	Gemischt	Begriffe "tiredness", "fatigue", "weariness", "weakness", "lethargy" oder "malaise" in Krankenakte
Kenter, 2003	NL		X	X	10297	Spontan berichtet	Hauptanlass	Episodes of care starting with the reason for encounter "tiredness" Prognose: Encounters of new episodes of care of tiredness
Netzer, 2003	USA, D, E	X			1539	Symptom erfragt	Unklar	Folgende Fragen: Sind Sie müde, nachdem Sie geschlafen haben?, Sind Sie tagsüber müde?, Sind Sie schon einmal beim Autofahren einschlafen? Als positiv wurde gewertet, wenn mind. 2 der Beschwerden häufig auftreten
de Ridder, 2004	NL	X		X	221	Symptom erfragt	Unklar	Seit mehr als 2 Wochen aber weniger als 2 Jahren
Goff, 2004	USA	X			548	Symptom erfragt	Unklar	Symptom während des letzten Jahres
Mears, 2004	USA	X	X		70	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 1 Monat
Shiels, 2004	GB	X	X		522	Symptom erfragt	Unklar	Symptom in den letzten 4 Wochen aufgetreten
Vital Durand, 2004	F		X		120	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 6 Monaten, Ursache unklar
Al-Khathami, 2005	SA	X			219	Symptom erfragt	Unklar	Fragebogen
Belanger, 2005	CDN	X	X		36	Spontan berichtet	Hauptanlass	Keine nähere Definition von Müdigkeit
Cheol, 2005	ROK	X	X		487	Symptom erfragt	Unklar	Bei Prävalenz: Seit mind. 1 Monat, im Alltag beeinträchtigend ist Bei der Ätiologie: Seit mind. 6 Monaten
de Waal, 2005	NL	X			357	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit, die häufig oder meistens während der letzten Woche als störend empfunden wurde

Palmer, 2005	GB	X			23	Symptom erfragt	Unklar	Postumfrage, Frage nach "Daytime sleepiness"
Sha, 2005	USA	X			1924	Symptom erfragt	Unklar	Auftreten innerhalb des letzten Monats: "During the last month have you been bothered by feeling tired or having low energy?"
Aggarwal, 2006	GB	X	X		173	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 6 Monaten, mind. 8 Punkte bei Fatigue Score
Mold, 2006	USA	X			260	Symptom erfragt	Unklar	Müdigkeit > 2x/Woche (oder > 1x/ Woche? Text und Tabelle widersprechen sich)
Reid, 2006	USA	X			407	Symptom erfragt	Unklar	Exzessive Müdigkeit tagsüber
Alattar, 2007	USA	X			1070	Symptom erfragt	Unklar	Mind. 1x/Woche müde bei Alltagsaktivitäten
Kenter, 2007	NL		X		385	Spontan berichtet	Gemischt	Diagnose der Behandlungseinheit: Müdigkeit
BaHammam, 2008	SA	X			205	Symptom erfragt	Unklar	Tagesmüdigkeit > 1x/Woche
Zizi, 2008	USA	X			183	Symptom erfragt	Unklar	Exzessive Tagesmüdigkeit
Adury, 2009	USA	X			45	Symptom erfragt	Unklar	Epworth Sleepiness Scale mind. 10 Punkte
Bayram, 2009	AUS	X			10980	Spontan berichtet	Gemischt	"A reason for encounter" gemäß Dokumentation des Arztes
Cho, 2009	GB, BR	X	X		1046	Symptom erfragt	Unklar	"Substantial fatigue": CFQ von mind. 4 Punkten. CF: Seit mind. 6 Monaten und mind. 4 Punkte im CFQ
Khassawneh, 2009	JOR	X			352	Symptom erfragt	Unklar	Mind. 2 Fragen bejaht haben: 1) Müdigkeit nach Schlaf mind. 3-4x/Woche, 2) Müdigkeit während wacher Zeit mind. 3-4x/Woche, 3) Einschlafen am Steuer
Koch, 2009	NL		X		296	Spontan berichtet	Gemischt	Neues Symptom, Ursache unklar
Nijrolder, 2009	NL		X	X	642	Spontan berichtet	Hauptanlass	Neues Symptom (kein Arztbesuch wegen Müdigkeit in letzten 6 Monaten)
Abu-Mourada, 2010	IL	X			55	Spontan berichtet	Gemischt	Keine nähere Definition von Müdigkeit
Antunes, 2010	P	X			59	Symptom erfragt	Unklar	Exzessive Tagesmüdigkeit, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) (nicht klar, welcher der beiden Werte und welcher cut-off)
Creavin, 2010	NL	X	X		809	Symptom erfragt	Unklar	Seit mind. 1 Monat oder seit mind. 3 Monaten an mind. 5 Tagen im Monat.
Maghout-Juratli, 2010	USA	X	X		186	Symptom erfragt	Unklar	VAS mind. 40%
Sabes-Figuera, 2010	GB	X			222	Spontan berichtet	Gemischt	Seit mind. 3 Monaten, Ursache unklar, mind. 4 Punkte im Chalder Fatigue Scale

8.2 Anlage 2

Tab. 25: Tabelle aller Studien zur Prävalenz

Erstautor, Jahr	Land	Gesamt samt- zahl	Zahl Müder	Anteil Müder	Beratungs- anlass	Bezugsgröße	Minstdauer	Population	Ursache
Morrell, 1972	GB	4500	58	1,3%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Ingham, 1979*	GB	709	188	26,5%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Ingham, 1979*	GB	709	279	39,4%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Morrison, 1980	USA	7600	220	2,9%	Ein Beratungsanlass	Eingeschriebene	Keine Vorgabe	Allgemein	Unerklärt
Jerrett, 1981	GB	2075	300	14,5%	Ein Beratungsanlass	Eingeschriebene	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Sugarman, 1984	USA	6000	118	2,0%	Ein Beratungsanlass	Eingeschriebene	Keine Vorgabe	Allgemein	Unerklärt
Kroenke, 1988*	USA	1159	276	23,8%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unerklärt
Kroenke, 1988*	USA	1159	102	8,8%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unerklärt
Valdini, 1988	USA	254	115	45,3%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
David, 1990	GB	611	70	11,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unabhängig
Kroenke, 1990	USA	410	135	32,9%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cathebras, 1992*	CDN	686	93	6,7%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cathebras, 1992*	CDN	686	46	13,6%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Gerber, 1992	USA	1042	88	8,4%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Bates, 1993	USA	995	271	27,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Katerndahl, 1993	USA	248	17	6,9%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unabhängig
McDonald, 1993	GB	686	77	11,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Fuhrer, 1994*	F	3784	287	7,6%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Fuhrer, 1994*	F	3784	1182	31,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Mann, 1994	GB	611	77	12,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Maurice-Tison, 1994	F	2660	1019	38,3%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Pawlikowska, 1994*	GB	15283	5799	37,9%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Pawlikowska, 1994*	GB	15283	2798	18,3%	Systematisch erfragt	Postumfrage	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Hickie, 1996	AUS	1593	399	25,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unabhängig

Bruijnzeels, 1998	NL	1805	77	4,3%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Gerbaud, 1999	F	725	43	5,9%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Kenter, 1999	NL	236027	5915	2,5%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Bensing, 1999	NL	9379	2913	31,1%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
de Rijk, 1999	NL	775	403	52,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Hickie, 1999	AUS	652	143	21,9%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Netzer, 1999	USA	744	279	37,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
van der Linden, 1999	ZA	791	287	36,3%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
de Rijk, 2000	NL	209	155	36,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Frauen	Unabhängig
McIlvenny, 2000	UAE	254	93	36,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cullen, 2002*	IRL	1428	366	25,6%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cullen, 2002*	IRL	1428	93	6,5%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Maeno, 2002	J	7029	157	2,2%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Archbold, 2002	USA	1038	162	15,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Kinder	Unabhängig
Meeuwesen, 2002	NL	579	347	59,9%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Andrea, 2003	NL	2318	322	13,9%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Angestellte	Unabhängig
Gialamas, 2003	AUS	58139	12291	21,1%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Netzer, 2003	USA,D,E	6223	1539	24,7%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
de Ridder, 2004	NL	777	221	28,4%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Goff, 2004	USA	1709	548	32,1%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Frauen	Unabhängig
Mears, 2004	USA	901	70	7,8%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Kinder	Unabhängig
Shiels, 2004	GB	898	522	58,1%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Männer	Unabhängig
Belanger, 2005	CDN	1091	36	3,3%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Al-Khathami, 2005	SA	609	219	36,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cheol, 2005*	ROK	1648	139	8,4%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Cheol, 2005*	ROK	1648	487	29,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unabhängig
de Waal, 2005	NL	1458	357	24,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Palmer, 2005	GB	67	23	34,3%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Sha, 2005	USA	3498	1924	55,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Ältere	Unabhängig
Aggarwal, 2006	GB	2505	173	6,9%	Systematisch erfragt	Postumfrage	6 Monate	Allgemein	Unabhängig

Mold, 2006	USA	363	260	71,6%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Ältere	Unabhängig
Reid, 2006	USA	1503	407	27,1%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Alattar, 2007	USA	1934	1070	55,3%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
BaHammam, 2008	SA	578	205	35,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Männer	Unabhängig
Zizi, 2008	USA	554	183	33,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Bayram, 2009	AUS	784300	10980	1,4%	Hauptberatungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Adury, 2009	USA	212	45	21,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cho, 2009*	GB, BR	2459	1046	42,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Cho, 2009*	GB, BR	2459	305	12,4%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	6 Monate	Allgemein	Unabhängig
Khassawneh, 2009	JOR	1205	352	29,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Abu-Mourada, 2010	PLS	295	55	18,6%	Ein Beratungsanlass	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	< 45 Jährige	Unabhängig
Sabes-Figuera, 2010	GB	236000	222	0,1%	Ein Beratungsanlass	Eingeschriebene	1-3 Monate	Allgemein	Unerklärt
Antunes, 2010	P	292	59	20,2%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Creavin, 2010	NL	2447	1395	57,0%	Systematisch erfragt	Postumfrage	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig
Maghout-Juratli, 2010*	USA	315	55	17,5%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	1-3 Monate	Allgemein	Unabhängig
Maghout-Juratli, 2010*	USA	315	186	59,0%	Systematisch erfragt	Patientenkontakte	Keine Vorgabe	Allgemein	Unabhängig

8.3 Anlage 3

Tab. 26: Tabelle aller Ätiologiestudien zur Anämie

Studie	Land	Zahl Mütter	Zahl Mütter mit Anämie	Anteil Mütter mit Anämie	Beratungsanlass	Einheitlicher Referenzstandard	Ursache	Symptom neu	Kontrollgruppe
Morrell, 1972	GB	58	4	6,9%	Hauptberatungsanlass	nein	Unabhängig	ja	nein
Morrison, 1980	USA	176	1	0,6%	Spontan berichtet	nein	Unerklärt	nein	nein
Jerrett, 1981	GB	300	11	3,7%	Ein Beratungsanlass	ja	Unabhängig	nein	nein
Sugarman, 1984	USA	118	2	1,7%	Spontan berichtet	ja	Unerklärt	nein	nein
Knottnerus, 1986	NL	174	2	1,1%	Ein Beratungsanlass	ja	Unerklärt	ja	ja
Kroenke, 1988	NL	102	1	1,0%	Systematisch	ja	Unerklärt	nein	ja
Valdini, 1989	USA	22	0	0,0%	Spontan berichtet	ja	Unerklärt	nein	nein
Kirk, 1990	USA	71	3	4,2%	Spontan berichtet	nein	Unabhängig	nein	nein
Elnicki, 1992	USA	52	1	1,9%	Hauptberatungsanlass	ja	Unerklärt	nein	nein
Ridsdale, 1993	GB	220	8	3,6%	Hauptberatungsanlass	ja	Unabhängig	nein	nein
Bates, 1993	USA	271	9	3,3%	Systematisch	ja	Unabhängig	nein	nein
Kenter, 2003	NL	10297	340	3,3%	Ein Beratungsanlass	nein	Unabhängig	nein	nein
Gialamas, 2003	AUS	342	3	0,9%	Ein Beratungsanlass	nein	Unabhängig	nein	nein
Cheol, 2005	ROK	139	3	2,2%	Systematisch	ja	Unabhängig	nein	nein
Koch, 2009	NL	296	3	1,0%	Ein Beratungsanlass	ja	Unerklärt	ja	nein
Nijrolder, 2009	NL	571	9	1,6%	Ein Beratungsanlass	ja	Unabhängig	ja	nein

8.4 Anlage 4

Tab. 27: Tabelle aller Ätiologiestudien zu Malignomen

Studie	Land	Zahl Mütter	Zahl Mütter mit Malignom	Anteil Mütter mit Malignom	Beratungsanlass	Ursache	Symptom neu	Minstdauer des Symptoms	Kontrollgruppe
Jerrett, 1981	GB	300	1	0,3%	Ein Beratungsanlass	Unabhängig	nein	nein	nein
Kroenke, 1988	NL	102	2	2,0%	Systematisch	Ungeklärt	nein	nein	ja
Ridsdale, 1993	GB	220	1	0,5%	Hauptberatungsanlass	Unabhängig	nein	nein	nein
Bates, 1993	USA	271	8	3,0%	Systematisch	Unabhängig	nein	6 Monate	nein
Nijrolder, 2009	NL	571	4	0,7%	Ein Beratungsanlass	Unabhängig	ja	nein	nein
Creavin, 2010	NL	809	22	2,7%	Systematisch	Unabhängig	nein	nein	ja

8.5 Anlage 5

Tab. 28: Tabelle aller Ätiologiestudien zu gravierenden somatischen Erkrankungen

Studie	Land	Zahl Müder	Zahl Müder mit gravier. somatatischer Erkrankung	Anteil Müder mit gravier. somatatischer Erkrankung	Beratungsanlass	Ursache	Mind. 6 Monate	Kontrollgruppe	Diagnostik
Morrison, 1980	USA	176	28	15,9%	Spontan berichtet	Ungeklärt	nein	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Jerrett, 1981	GB	300	61	20,3%	Ein Beratungsanlass	Unabhängig	nein	nein	Neu, alle Fälle
Sugarman, 1984	USA	118	7	5,9%	Spontan berichtet	Ungeklärt	nein	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Kroenke, 1988	NL	102	10	9,8%	Systematisch	Ungeklärt	nein	ja	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Valdini, 1989	USA	22	1	4,5%	Spontan berichtet	Ungeklärt	ja	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Cathebras, 1992	CND	93	17	18,3%	Spontan berichtet	Unabhängig	nein	ja	Neu, alle Fälle
Elnicki, 1992	USA	52	20	38,5%	Hauptberatungsanlass	Ungeklärt	nein	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Ridsdale, 1993	GB	220	13	5,9%	Hauptberatungsanlass	Unabhängig	nein	nein	Neu, alle Fälle
Bates, 1993	USA	271	121	44,6%	Systematisch	Unabhängig	ja	nein	Patientenangaben, alle Fälle
Bates, 1993*	USA	26	3	11,5%	Systematisch	Ungeklärt	ja	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Andrea, 2003	NL	322	110	34,2%	Spontan berichtet	Unabhängig	nein	ja	Patientenangaben, alle Fälle
Gialamas, 2003	AUS	342	12	3,5%	Ein Beratungsanlass	Unabhängig	nein	nein	Neu, alle Fälle
Cheol, 2005	ROK	139	45	32,4%	Systematisch	Unabhängig	ja	nein	Neu, alle Fälle
Koch, 2009	NL	296	10	3,4%	Spontan berichtet	Ungeklärt	nein	nein	Neu, nur unklare Müdigkeitsfälle
Nijrolder, 2009	NL	571	47	8,2%	Hauptberatungsanlass	Unabhängig	nein	nein	Neu, alle Fälle
Creavin, 2010	NL	809	315	38,9%	Systematisch	Unabhängig	nein	nein	Patientenangaben, alle Fälle

8.6 Anlage 6

Tab. 29: Tabelle aller Ätiologiestudien zu Depressionen

Studie	Land	Zahl Mütter	Zahl Mütter mit Depression	Anteil Mütter mit Depression	Beratungsanlass	Diagnostik	Ursache	Mind. 6 Monate	Kontrollgruppe
Morrison, 1980	USA	176	31	17,6%	Spontan berichtet	Klinische Routine	Unerklärt	nein	nein
Jerrett, 1981	GB	300	49	16,3%	Ein Beratungsanlass	Klinische Routine	Unabhängig	nein	nein
Sugarman, 1984	USA	118	23	19,5%	Spontan berichtet	Klinische Routine	Unerklärt	nein	nein
Kroenke, 1988	NL	102	57	55,9%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, BDI	Unerklärt	nein	ja
Valdini, 1989	NL	22	15	68,2%	Ein Beratungsanlass	Standardisiertes Screening, SCL-90	Unerklärt	ja	nein
Elnicki, 1992	USA	52	10	19,2%	Hauptberatungsanlass	Klinische Routine	Unerklärt	nein	nein
Cathebras, 1992*	CDN	93	16	17,2%	Ein Beratungsanlass	Strukturiertes Interview, DIS	Unabhängig	nein	nein
Cathebras, 1992*	CDN	93	42	45,2%	Ein Beratungsanlass	Standardisiertes Screening, CES-D	Unabhängig	nein	nein
Gerber, 1992	USA	88	53	60,2%	Hauptberatungsanlass	Standardisiertes Screening, SCL-90	Unabhängig	nein	nein
Bates, 1993	USA	271	5	1,8%	Systematisch erfragt	Klinische Routine	Unabhängig	ja	nein
Katerndahl, 1993	USA	17	10	58,8%	Systematisch erfragt	Strukturiertes Interview, SCID-UP	Unabhängig	nein	nein
McDonald, 1993	GB	65	24	36,9%	Systematisch erfragt	Strukturiertes Interview, CIS-R	Unabhängig	ja	nein
Hall, 1994	GB	197	38	19,3%	Ein Beratungsanlass	Klinische Routine	Unabhängig	nein	nein
Fuhrer, 1994*	F	287	165	57,5%	Hauptberatungsanlass	Standardisiertes Screening, CES-D	Unabhängig	nein	ja
Fuhrer, 1994*	F	1182	742	62,8%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, CES-D	Unabhängig	nein	ja
Mann, 1994	GB	77	40	51,9%	Systematisch erfragt	Strukturiertes Interview, CIS-R	Unabhängig	ja	nein
Hickie, 1996	AUS	399	71	17,8%	Systematisch erfragt	Strukturiertes Interview, CIDI	Unabhängig	nein	nein

van der Linden, 1999	ZA	287	220	76,7%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, GHQ	Unabhängig	nein	nein
Lee, 2000	HK	100	10	10,0%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, HAM-D	Unerklärt	nein	nein
Maeno, 2002	J	157	33	21,0%	Hauptberatungsanlass	Klinische Routine	Unabhängig	nein	nein
Kenter, 2003	NL	10297	216	2,1%	Systematisch erfragt	Klinische Routine	Unabhängig	nein	nein
Darbishire, 2003	GB	141	38	27,0%	Ein Beratungsanlass	Standardisiertes Screening, HADS	Unerklärt	ja	nein
Shiels, 2004	GB	522	112	21,5%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, HADS	Unabhängig	nein	nein
Cheol, 2005	ROK	139	12	8,6%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, Zung	Unabhängig	ja	nein
Aggarwal, 2006	GB	173	58	33,5%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, HADS	Unabhängig	ja	nein
Kenter, 2007	NL	385	70	18,2%	Spontan berichtet	Standardisiertes Screening, HADS	Unabhängig	nein	ja
Nijrolder, 2009	NL	571	28	4,9%	Hauptberatungsanlass	Klinische Routine	Unabhängig	nein	nein
Creavin, 2010	NL	809	109	13,5%	Systematisch erfragt	Standardisiertes Screening, HADS	Unabhängig	nein	nein

8.7 Anlage 7

Tab. 30: Tabelle aller Ätiologiestudien zum chronischen Müdigkeitssyndrom

Erstautor, Jahr	Land	Zahl Müder	Zahl Müder mit CFS	Anteil Müder mit CFS	Beratungsanlass	Mind. 6 Monate	Ursache	Referenz	Population
David, 1990	GB	70	1	1,4%	Systematisch	nein	Unabhängig	Unklar	Allgemein
Elnicki, 1992	USA	52	1	1,9%	Hauptberatungsanlass	nein	Ungeklärt	Unklar	Allgemein
Bates, 1993	USA	271	3	1,1%	Systematisch	ja	Ungeklärt	CDC	Allgemein
McDonald, 1993	GB	65	17	26,2%	Systematisch	ja	Unabhängig	Oxford	Allgemein
Mann, 1994	GB	77	20	26,0%	Systematisch	ja	Unabhängig	Oxford	Allgemein
Lee, 2000	HK	100	3	3,0%	Systematisch	ja	Ungeklärt	CDC	Allgemein
Darbishire, 2003	GB	141	44	31,2%	Spontan geklagt	ja	Ungeklärt	CDC	Allgemein
Mears, 2004	USA	70	39	55,7%	Systematisch	nein	Unabhängig	CDC	Kinder/Jugendliche
Cheol, 2005	ROK	139	10	7,2%	Systematisch	ja	Unabhängig	CDC	Allgemein
Cho, 2009	GB, BR	1046	51	4,9%	Systematisch	nein	Unabhängig	CDC	Allgemein
Nijrolder, 2009	NL	571	4	0,7%	Hauptberatungsanlass	nein	Unabhängig	Unklar	Allgemein

9 Tabellarischer Lebenslauf

Die Seite 141 enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren:

In Marburg:

Aigner, Alter, Arabin, Aumüller, Bahr, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Becker, Benes, Berger, Boeckhoff, Bölöni, Büch, Bücking, Burbelko, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Dietrich, Dodel, Donner-Banzhoff, Droutsas, Eickmann, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Figiel, Frangen, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Goeze, Görg, Görg, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Hegele, Heverhagen, Hinterseher, Höffken, Hoffmann, Holst, Hoyer, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kanngießer, Kaufmann, Kerwat, Kerwat, Kill, Kircher, Klose, Koehler, Koolman, Krüger, Kühne, Kühnert, Langer, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Maisner, Maurer, Meyer, Milani, Mittag, Moll, Moosdorgf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimphius, Nockher, Noutsias, Oberkircher, Oertel, Olbert, Pagenstecher, Pieper, Post, Preisig-Müller, Ramaswamy, Renz, Richter, Risse, Roeper, Röhm, Rolfes, Rosenow, Ruchholtz, Rustemeier, Sahmland, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schnare, Schneider, Schu, Schulze, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sierra, Sohlbach, Steiniger, Teymoortash, Verhoff, Vogelmeier, Vogt, von Löw, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wollmer, Wrocklage, Wulf, Yu, Zettl

In Paris:

Carbonne, Crozier, Delattre, Laroche, Milliez, Mitanchez, Peretti, Samson

In Haifa:

Assalia, Best, Duek, Kluger, Mahajna

In Siegen:

Braun, Grond, Grübener, Hebel, Palm, Schanz, Schneck, Spelz, Ullrich

In Berlin:

Arastéh, Grunert, Lingesleben, Mackert, Mecke, Moslener, Schlieder, Zeiler

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Donner-Banzhoff für die ausgezeichnete Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich ferner bei der Arbeitsgruppe für die kollegiale, hilfsbereite und freundliche Zusammenarbeit.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder für die große Unterstützung.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit“ im Medizinischen Zentrum für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin unter der Leitung von Herrn Professor Donner-Banzhoff ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht und weder die vorliegende noch eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ort, Datum, Unterschrift